

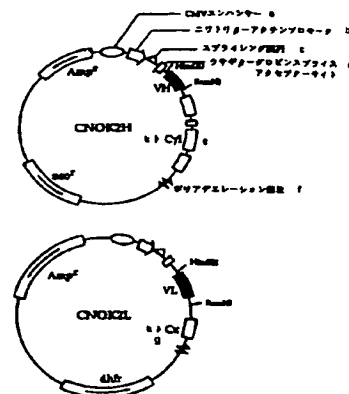
PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C12N 15/13, C07K 14/47, 16/18, C12P 21/08	A1	(11) 国際公開番号 WO98/10070 (43) 国際公開日 1998年3月12日(12.03.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02983 (22) 国際出願日 1997年8月27日(27.08.97) (30) 優先権データ 特願平8/231742 1996年9月2日(02.09.96) JP 特願平8/271546 1996年9月20日(20.09.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友電気工業株式会社 (SUMITOMO ELECTRIC INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番33号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 奥村 康(OKUMURA, Ko)(JP/JP) 〒113 東京都文京区本郷2-2-1 順天堂大学 医学部免疫学教室内 Tokyo, (JP) 中田元巳(NAKATA, Motomi)(JP/JP) 〒244 神奈川県横浜市栄区田谷町1番地 住友電気工業株式会社 横浜製作所内 Kanagawa, (JP) 樋口浩文(HIGUCHI, Hirofumi)(JP/JP) 〒869-11 熊本県菊池郡菊陽町津久礼3020 大川ハイツ201号 Kumamoto, (JP)		牛尾義高(USHIO, Yoshitaka)(JP/JP) 〒862 熊本県熊本市龍田町上立田960 田中ハイツ209号 Kumamoto, (JP) 前田浩明(MAEDA, Hiroaki)(JP/JP) 〒860 熊本県熊本市壺川1丁目1-12 栄久ハイツ101号 Kumamoto, (JP) 江田康幸(EDA, Yasuyuki)(JP/JP) 〒861-11 熊本県菊池郡合志町豊岡2012-88 Kumamoto, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 蓼, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AU, CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: HUMANIZED IMMUNOGLOBULIN REACTING SPECIFICALLY WITH Fas LIGAND OR ACTIVE FRAGMENTS THEREOF AND REGION INDUCING APOPTOSIS ORIGINATING IN Fas LIGAND (54) 発明の名称 Fasリガンドに特異的に反応するヒト型免疫グロブリンもしくはその活性フラグメント並びにFasリガンドに由来するアポトーシス誘導領域 (57) Abstract A novel humanized immunoglobulin reacting specifically with a Fas ligand and active fragments thereof are provided and a region on a Fas ligand which is important in inhibiting apoptosis induced by cells with Fas expression on the basis of the Fas-Fas ligand interaction is clarified. The novel humanized immunoglobulin and active fragments thereof are prepared by the recombinant DNA techniques from hybridomas which produce a monoclonal antibody reacting specifically with a Fas ligand. This immunoglobulin can inhibit physiological reactions between a Fas ligand and Fas, typified by apoptosis. By specifying the region participating in the induction of apoptosis on a Fas ligand, there have been constructed recombinant proteins and peptides which react specially with the amino acids contained in this region to thereby inhibit apoptosis and are thus applicable to novel remedies, clinical diagnostic drugs, etc.		



- a ... CMV enhancer
- b ... chick β -actin promoter
- c ... splicing sequence
- d ... human β -globin coding sequence
- e ... human C γ 1
- f ... polyadenylation site
- g ... human C γ

(57) 要約

Fas リガンドに特異的に反応する新規なヒト型化免疫グロブリン及びその活性フラグメントを提供し、さらに Fas-Fas リガンド相互作用により Fas 発現細胞に誘導されるアポトーシスを抑制するために重要な Fas リガンド上の領域を明らかにする。

Fas リガンドに特異的に反応するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマより、組換え DNA 技術を用いて Fas リガンドに特異的に反応する新規なヒト型化免疫グロブリン及びその活性フラグメントを調製する。該ヒト型化免疫グロブリンは、アポトーシスで代表される Fas リガンドと Fas との生理的反応を抑制することができる。また、アポトーシスの誘導に關与する Fas リガンド上の領域の特定により、当該領域に含まれるアミノ酸に対して特異的に反応し、アポトーシスを抑制する組換え蛋白、ペプチドなどを作出し、新たな治療薬或いは臨床診断薬等に應用することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロバキア
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SD	スウーダン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TG	トーゴ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TR	トルコ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ共和国			RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

明 細 書

F a s リガンドに特異的に反応するヒト型化免疫グロブリンもしくはその活性フラグメント並びにF a s リガンドに由来するアポトーシス誘導領域

技術分野

本発明は、新規なヒト型化免疫グロブリンに関し、加えて、F a s - F a s リガンド相互作用によりF a s 発現細胞に誘導されるアポトーシスを抑制するために重要なF a s リガンド上の領域についての知見に関する。詳細には、F a s リガンドに特異的に反応するヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメントに関し、当該免疫グロブリン及び領域は、F a s 抗原とF a s リガンドの生理的反応により誘導されるアポトーシスが原因となる疾患についての臨床的な応用、例えば、細胞死におけるF a s システム等の解明、免疫治療や診断、F a s リガンドの検出またはこれに関連した産業分野において有用である。

背景技術

多細胞生物は、その恒常性を保つために細胞の増殖と死を巧妙にコントロールしている。個体発生の過程では多くの細胞が細胞死によって除去される。また、成体においても、臓器を構成する細胞は常に増殖と死のバランスを保ちながらその機能を維持している。このような細胞死は、予め予定された死であり「プログラム細胞死 (programmed cell death)」と呼ばれ、物理的・化学的要因で引き起こされる不慮の細胞死 (accidental cell death) と区別されている (Raff, M. C., Nature, vol. 356, p. 397-400, 1992)。

これらの2つの細胞死は、その過程が異なっている。すなわち、プログラム細胞死はアポトーシスの過程によって起こるのに対し、不慮の細胞死ではネクローシス（壊死）の過程を経て細胞が死滅すると考えられている（カー（Kerr, J. F.）、Brit. J. Cancer, vol. 26, p. 239-257, 1972）。

F a s 抗原は、プログラム細胞死（アポトーシス）を媒介する細胞表面蛋白質であり、そのcDNAもクローニングされている（長田ら、Cell, vol. 66, p. 223-243, 1991）。得られたcDNAの構造から、ヒトF a s 抗原はアミノ酸319残基からなる細胞膜貫通型蛋白質であって1つの細胞膜貫通部分を有することが判明した。F a s 抗原の細胞外部分は、アミノ酸157残基から構成されシステイン残基に富む構造を有している。また、マウスF a s 抗原はアミノ酸306残基からなりヒトF a s 抗原と49.3%の相同性を示す。

F a s 抗原における細胞外部分のシステイン残基に富む構造は、神経成長因子（NGF: nerve growth factor）の低親和性レセプターや腫瘍壊死因子（TNF: tumor necrosis factor）のレセプターにも認められるよく保存された構造であることが判明した。これらの事実から、F a s 抗原がNGF/TNFレセプターファミリーに属する細胞表層蛋白質であることが明らかとなった。このファミリーに属する蛋白質の多くは、生体内にそのリガンドを有しているのでF a s 抗原にも生体内にリガンドが存在していることが予想されていたが、1993年、長田重一博士のグループによりラットのF a s リガンドの分子が同定された（長田ら、Cell, vol. 75, p. 1169-1178, 1993）。続いて、マウス及びヒトのF a s リガンドの分子が同グループにより同定された（長田ら、Int. Immunol., vol. 6

No. 10, p. 1567-1574, 1994)。

前記長田らの文献によれば、Fas リガンドは278個のアミノ酸からなる分子量31,138の蛋白質であること、また、4カ所のN-グリコシド結合サイトがあり、糖蛋白質であること等が判明している(長田ら、細胞工学、vol.13 No. 8, p. 738-744, 1994)。また、可溶性のFas リガンド分子はFas 抗原を細胞表面に発現するターゲット細胞にアポトーシスを誘導することが明らかにされている(長田ら、J. Exp. Med., vol. 179, p. 873-879, 1994)。

花浏らの報告によれば、キラーT細胞によるFas 抗原を介した標的細胞破壊機構の解析の結果、パーフォリンを発現していないCD4陽性T細胞(CTL)による標的細胞破壊には、標的細胞上のFas 抗原を介したアポトーシス・シグナルの伝達に関与している可能性が示され、それによってCD4陽性CTLの細胞表面にFas リガンドが存在していることが明らかになった(花浏ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 91, No. 11, p. 4930-4934, 1994)。

このように、Fas 抗原は細胞に“死”というシグナルを伝えることが明らかになっているが、Fas 抗原やFas リガンドなどのアポトーシスを媒介する蛋白質の不活性化が細胞の異常増殖を引き起こし、一方、その異常な活性化がある種の炎症反応を引き起こすことが示唆されている。

例えば、自己免疫疾患様の症状を示すlpr(lymphoproliferation)変異をもつマウスでは、Fas 遺伝子に変異が存在していることが見出されている一方で、同じく自己免疫疾患様の症状を示すgld(generalized lymphoproliferative disease)変異をもつマウスでは、Fas リガンドそのものに変異が存在することが報告されている(長田ら、Cell, vol. 76,

p. 969-979, 1994)。

また最近の研究結果から、Fas抗原とFasリガンドの生理的反応が、様々な疾患を引き起こす可能性が示唆されている。

例えば、AIDSの原因ウイルスであるHIV由来のtat蛋白がFasリガンドの発現を促進し、Fas抗原を発現しているT細胞にFas-Fasリガンドの相互作用を介したアポトーシスを引き起こすことが報告されており (ウエスタンドロップ (Westerndrop, M.)ら、Nature, vol. 375, p. 497-500, 1995)、実際に、HIV感染T細胞にはFasの発現が認められることも明らかとなっている (小林ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 87, p. 9620-9624, 1990)。これらの報告などから、Fas-Fasリガンドの相互作用により誘導されるアポトーシスが、AIDSにおけるCD4陽性T細胞の消失のメカニズムの一つであることが示唆される。さらに、抗Fas抗体 (Jo-2) をマウスに腹腔投与した場合、マウスは劇症肝炎を起こして死亡すること (小笠原ら、Nature, vol. 364, p. 806-809, 1993)、ウイルス性肝炎ではFasの発現が認められること (平松ら、Hepatology, vol. 19, p. 1354-1359, 1994)、糖尿病、自己免疫疾患においても、全身性エリテマトーデス (SLE) や慢性関節リウマチ (RA) ではFasの発現が認められるとの報告がなされており、これら疾患はFas抗原に反応するFasリガンドによって引き起こされているのではないかと推察できる。

上述の背景のもと、FasとFasリガンドの結合を抑制 (阻害) し、その結果アポトーシスを抑制する活性を持つ物質が創出されることは、上記のような研究の更なる進展のためにも、また、特に将来における臨床応用によ

る疾患の治療のためにも極めて意義深いものである。

本発明者らは、F a s リガンドに特異的に反応し、F a s と F a s リガンドの生理的反応を抑制（阻害）することができるマウスモノクローナル抗体を発明し特許出願した（特許出願平成 7 年第 3 0 3 4 9 2 号）。また、該モノクローナル抗体は、F a s と F a s リガンドの結合よりも強く F a s リガンドに結合することができることから、生体内においても F a s - F a s リガンドの生理的反応を阻害し得ると考えられた。

しかしながら、このような高い活性を持つモノクローナル抗体は臨床応用の観点から望ましいことは言うまでもないが、不運にも、例えば上記マウスモノクローナル抗体のような非ヒト免疫グロブリンは、ヒトへ投与する場合においては以下に述べるような欠点を有する。すなわち、非ヒト免疫グロブリンはヒトの生体内では比較的短い半減期しか持たず、一定の血中濃度を維持するためにはヒト抗体を投与する場合に比して頻回の投与が必要となる。また、更に留意されるべきこととして、非ヒト免疫グロブリンはヒトに投与された場合に抗原性を発揮し得るアミノ酸配列を含んでいる点がある。このため、頻回の投与を行なう場合においては、投与によって誘導された免疫応答により、後に投与する免疫グロブリンが排除されるのみならず、極端な結果としてはアナフィラキシー様ショックを引き起こす可能性がある。

上述の問題点を解決する試みとして、いわゆるキメラ抗体（ヒト免疫グロブリンの定常領域にマウス免疫グロブリンの可変領域を連結した免疫グロブリン）の作出が行なわれた例がある（ロブグリオ（LoBuglio）ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, vol. 8 6, p. 4 2 2 0 - 4 2 2 4, 1 9 8

9）。上記報告で記載されている結果では、キメラ抗体のヒトでの血中半減期はマウス抗体の 6 倍に延びたが、それでも一般的なヒト免疫グロブリンと

比べると約1/5程度であった。また、キメラ抗体を投与した3人の患者のうち1人にキメラ抗体に対する免疫応答が観られた。この反応は抗マウス免疫グロブリンで吸収できたことから、マウス免疫グロブリン由来の可変領域に由来するものであると考えられた。

ヒト免疫グロブリンとのキメラ化を行なってもなお解決しない問題点を克服するものとして、可変領域（V領域）内にあって抗原と直接的に結合する相補性決定領域（以下、CDRと呼称することがある）を、遺伝子工学的な手法を用いてヒト免疫グロブリン可変領域のCDRに移植することによって、キメラ抗体よりもよりヒト免疫グロブリンに近いヒト型化免疫グロブリンを構築する方法が、ウインター（Winter）らにより報告された（ウインターら、Nature, vol. 321, p. 522-525, 1986）。

ベンディック（Bendig）の文献（A Companion to Methods in Enzymology, vol. 8, p. 83-93, 1995）に整理されているように、これまでに上記のような方法に基づいて、様々なヒト型化免疫グロブリンが作製されている。しかし、多くのヒト型化免疫グロブリンは、CDRの供与体となるオリジナルのマウス免疫グロブリンと比べて活性の顕著な低下を伴い、マウス免疫グロブリンと同等の活性を維持しているものは少なく、特に、マウス免疫グロブリンよりも高い活性を持つヒト型化免疫グロブリンを作製できた例は極めて稀である。また、言うまでもなく本願発明のFasリガンドに対するヒト型化免疫グロブリンの作製の報告はない。

最近の研究で、マウスFasリガンドの推定三次元構造モデルが報告されている（マニエル（Manuel C. P.）ら、Molecular Immunology, vol. 32（10）, p. 761-772, 1996）。この報告において、著者らは、マウスFasリガンドがTNF α 及びTNF β （以下、両者を合わせて単に

TNFと称する)と同様に三量体構造を形成し生物学的な活性を発揮すると考え、マウス Fas リガンド三量体モデルを作製し、TNF三量体の構造及びTNFとTNFレセプターの相互作用領域を参照しながら、マウス Fas リガンドの単量体間の相互作用領域及びマウス Fas リガンドと Fas 抗原との相互作用領域について推論している。しかし、この推論についての立証はなされていない。

一方、ヒト Fas リガンドについては、上記文献のような推定三次元構造モデルの報告はなく、Fas リガンド単量体間の相互作用部位及び Fas - Fas リガンド間の相互作用部位が明らかにされた例はない。現在のこのような状況においては、Fas - Fas リガンドの生理的反応により引き起こされるアポトーシスを抑制（もしくは阻害）するためには、Fas リガンドあるいは Fas のどの領域をターゲットにすれば良いか不明のままである。

オリジナルのマウス免疫グロブリンと比べて、ヒト型化した免疫グロブリンの活性が低下する主な理由は、CDRの供与体となるマウス免疫グロブリンと受容体となるヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域の立体構造の違いにより、移植されたCDRに構造的な変化が生じた結果、抗原への結合性が低下してしまうことによると考えられる。このような活性の低下を避けるためには、CDR移植によるヒト型化の改良された方法が必要である。

平成7年特許願第303492号の発明に含まれる Fas リガンドに特異的に反応するモノクローナル抗体は、Fas と Fas リガンドとの生理的反応を抑制（もしくは阻害）することができる有用な活性を持つ抗体である。しかし、該抗体はマウス免疫グロブリンであるために、安全性（抗原性の惹起）及び有効性（半減期の短縮）の観点から、ヒトに対する臨床的な応用は現実的には不可能である。

発明の開示

本発明の主たる目的は、F a s リガンドに特異的に反応するヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメントを提供することにある、とりわけ、F a s リガンドに特異的に反応し、F a s とF a s リガンドとの生理的反応を抑制（もしくは阻害）することができるヒト型化免疫グロブリンを提供することにある。

また、ヒトのF a s とF a s リガンドの相互作用領域が明らかにされておらず、F a s - F a s リガンド複合体のモデリングや結晶構造解析なども行われていない現在においては、F a s - F a s リガンドの生理的反応により引き起こされるアポトーシスを効果的に抑制（もしくは阻害）するための領域を確定することができていない。

本発明のもう一つの目的は、高いアポトーシス抑制活性を持つ複数の抗F a s リガンドモノクローナル抗体とアミノ酸置換を導入した複数のF a s リガンド（変異F a s リガンド）分子の反応性を検討し、さらに、ヒトF a s リガンド三量体の分子モデルを構築し、上記実験により明らかになった領域がヒトF a s リガンド三量体上でどの様に分布するかを確認することにより、アポトーシス抑制活性に関連したF a s リガンド上の領域を初めて明らかにすることにある。

図面の簡単な説明

図1は、N O K 2 抗体の重鎖可変領域の核酸及びアミノ酸配列を示す図であり、下線の領域はクローニングに使用したプライマーを示す。

図2は、N O K 2 抗体の軽鎖可変領域の核酸及びアミノ酸配列を示す図であり、下線の領域はクローニングに使用したプライマーを示す。

図3は、キメラN O K 2 抗体の重鎖発現プラスミド（a）及びキメラ

NOK 2 抗体の軽鎖発現プラスミド (b) を示す図である。

図 4 は、キメラ NOK 2 抗体の F a s リガンドに対する認識を E L I S A で調べた結果を示す図である。

図 5 は、NOK 2 抗体、S G I 抗体及びヒト型化 NOK 2 (RNOK 2) 免疫グロブリンの重鎖可変領域 (RNOK 2 V H v e r 1 1 及び RNOK 2 V H v e r 1 2) のアミノ酸配列を示す図である。

図 6 は、NOK 2 抗体、R E I 抗体、ヒト由来免疫グロブリンの h u V L 1 9 と h u V L 3 1 及び RNOK 2 免疫グロブリンの軽鎖可変領域 (RNOK 2 V L v e r 1, RNOK 2 V L v e r 2 1, RNOK 2 V L v e r 2 2, RNOK 2 V L v e r 2 3 及び RNOK 2 V L v e r 2 4) のアミノ酸配列を示す図である。

図 7 は、NOK 2 抗体、R E I 抗体、ヒト由来免疫グロブリンの h u V L 1 9 と h u V L 3 1 及び RNOK 2 免疫グロブリンの軽鎖可変領域 (RNOK 2 V L v e r 1, RNOK 2 V L v e r 2 1, RNOK 2 V L v e r 2 2, RNOK 2 V L v e r 2 3 及び RNOK 2 V L v e r 2 4) のアミノ酸配列を示す図である。

図 8 は、RNOK 2 免疫グロブリンの重鎖可変領域 (RNOK 2 V H v e r 1 1 及び RNOK 2 V H v e r 1 2) の遺伝子を作製するために使用したプライマーが鋳型の R C 2 5 免疫グロブリンの重鎖可変領域にアニールしている様子を示す図である。

図 9 は、RNOK 2 免疫グロブリンの重鎖可変領域 (RNOK 2 V H v e r 1 1 及び RNOK 2 V H v e r 1 2) の遺伝子を作製するために使用したプライマーが鋳型の R C 2 5 免疫グロブリンの重鎖可変領域にアニールしている様子を示す図である。

図10は、RNOK2免疫グロブリンの軽鎖可変領域(RNOK2 VLver1)の遺伝子を作製するために使用したプライマーが鋳型のNOK2抗体軽鎖にアニールしている様子を示す図である。

図11は、RNOK2免疫グロブリンの軽鎖可変領域(RNOK2 VLver1)の遺伝子を作製するために使用したプライマーが鋳型のNOK2抗体軽鎖にアニールしている様子を示す図である。

図12は、RNOK2免疫グロブリンの軽鎖可変領域(RNOK2 VLver21, RNOK2 VLver22, RNOK2 VLver23及びRNOK2 VLver24)の遺伝子を作製するために使用したプライマーが鋳型のNOK2抗体軽鎖にアニールしている様子を示す図である。

図13は、RNOK2免疫グロブリンの軽鎖可変領域(RNOK2 VLver21, RNOK2 VLver22, RNOK2 VLver23及びRNOK2 VLver24)の遺伝子を作製するために使用したプライマーが鋳型のNOK2抗体軽鎖にアニールしている様子を示す図である。

図14は、各RNOK2免疫グロブリンのFasリガンドに対する認識をELISAで調べた結果を示す図である。

図15は、各RNOK2免疫グロブリン及びマウスNOK2免疫グロブリンの、FasリガンドとFasを介して起こるアポトーシスに対する抑制活性を調べた結果を示す図である。

図16は、Fasリガンドの核酸配列(上段)及びアミノ酸配列(下段)の一部を示す図である。アミノ酸の番号は長田らの文献(長田ら、Int. Immunology, vol. 6, p. 1567-1574, 1994)に従う。

図17は、発現させたネイティブFasリガンド及び変異Fasリガンドに対する抗FLAG抗体の認識性をELISAで調べた結果の一部を示す図

である。

図18は、発現させたネイティブFasリガンド及び変異Fasリガンドに対する抗Fasリガンド抗体（NOK1抗体）の認識性をELISAで調べた結果の一部を示す図である。

図19は、各変異Fasリガンドに対する各NOK抗体及びヒト型化NOK2抗体の相対的認識力を示す図である。なお、N.D.は未実施（Not Done）を意味する。

図20は、各変異Fasリガンドに対する各NOK抗体及びヒト型化NOK2抗体の相対的認識力を示す図である。なお、N.D.は未実施（Not Done）を意味する。

図21は、Fasリガンドアミノ酸配列とTNF α 及びTNF β のアミノ酸配列のアライメントを示す図である。最上段は、長田らの文献（長田ら、Int. Immunology, vol. 6, p. 1567-1574, 1994）に示されているヒトFasリガンドの細胞外領域のアミノ酸配列、二段目はモデリングを行なった領域のアミノ酸配列、三段目はTNF α のアミノ酸配列（1TNF）、最下段はTNF β のアミノ酸配列（1TNR）を示す。

図22は、Fasリガンド三量体のうちの二分子上のNOK1抗体が認識するアミノ酸を丸印で示す。灰色丸印は同一側面上に存在するアミノ酸を、白抜き丸印はそれ以外のアミノ酸を示す。

図23は、Fasリガンド三量体のうちの二分子上の、NOK2抗体及びヒト型化NOK2抗体が認識するアミノ酸を丸印で示す。灰色丸印は同一側面上に存在するアミノ酸を、白抜き丸印はそれ以外のアミノ酸を示す。また、波線の丸印はヒト型化NOK2抗体が特に認識するアミノ酸を示す。

図24は、Fasリガンド三量体のうちの二分子上の、NOK3抗体が認

識するアミノ酸を丸印で示す。灰色丸印は同一側面上に存在するアミノ酸を、白抜き丸印はそれ以外のアミノ酸を示す。

図25は、NOK2抗体のVH領域と1FOR抗体のVH領域のアライメントを示す図である。VH領域の下流に付加されている定常領域は1FOR抗体のものである。

図26は、NOK2抗体のVL領域と1TET抗体のVL領域のアライメントを示す図である。VL領域の下流に付加されている定常領域は1TET抗体のものである。

図27は、Fasリガンド三量体のうちの二分子上に示された、各NOK抗体及びヒト型化NOK2抗体が認識するアミノ酸を丸印で示す。灰色丸印は同一側面上に存在するアミノ酸を、白抜き丸印はそれ以外のアミノ酸を示す。灰色丸印のアミノ酸を囲む円は、抗体のCDR領域とほぼ同じ大きさの半径約17オングストロームの円である。

図28は、図27に示す半径約17オングストロームの円内に含まれる全てのアミノ酸のうちで、Fasリガンドの表面に出ている（抗体などに認識され得る）アミノ酸を丸印で示す。各NOK抗体及びヒト型化NOK2抗体が認識するアミノ酸を灰色丸印で示す。

図29～31は、Fasリガンド三量体のうちの二分子（それぞれ白色と濃色で示される）のファンデルワールスコンタクトモデルを示す図である。図29ではNOK1抗体の認識アミノ酸が、図30ではNOK2抗体及びヒト型化NOK2抗体の認識アミノ酸が、図31ではNOK3抗体の認識アミノ酸がそれぞれ斜線で示されている。

図32および図33は、Fasリガンド三量体におけるNOK2抗体の認識領域の側部からの概観図である。図32において上部のモデルがFasリ

ガンド三量体、下部のモデルがNOK 2抗体のF a b部分で、その中間にある部分がNOK 2抗体の相補性決定領域（CDR）である。図33のNOK 2抗体のCDRは、半径約17オングストロームの円とほぼ同じサイズを有している。

図34は図29～31と同様のファンデルワールスコンタクトモデルを示す図であり、図33に示す半径約17オングストロームの円の範囲内にあって、15平方オングストローム以上の露出表面を持つアミノ酸が斜線で示されている。

発明を実施するための最良の形態

平成7年特許願第303492号の発明に含まれるF a sリガンドに特異的に反応するマウスモノクローナル抗体の持つ有用性を現実化するためには、F a sに特異的に反応することによりF a sとF a sリガンドとの生理的反応を抑制（阻害）するという特性を保持して、かつヒトの生体内で抗原性を持たないヒト免疫グロブリンへと改変する必要がある。そのために適用可能な方法としては、例えばウインターらの報告（ウインターら、Nature, vol. 321, p. 522-525, 1986）に記述されているように、遺伝子工学的手法を用いてマウス免疫グロブリンをヒト免疫グロブリンへと改変する方法がある。しかし、前述の如く、このような方法に従って作製された多くのヒト型化抗体は、CDRの供与体となるオリジナルのマウス抗体と比べて活性の顕著な低下を伴っており、高活性を維持したヒト型化抗体を作製するためには、CDR移植によるヒト型化の改良された方法が必要であった。

過去に、マウス免疫グロブリンのヒト型化に関するウインターらの報告（ウインターら、Nature, vol. 332, p. 323-327, 1988）

や、免疫グロブリンCDR領域の立体構造解析に関するチョシア (Chothia) らの報告 (チョシアら、J. Mol. Biol, vol. 196, p. 901-917, 1987) などにおいて、CDRの近傍 (一次配列上あるいは立体構造上) にあってCDRの立体構造の維持、延いては免疫グロブリンの活性維持に寄与しているフレームワーク (FR) 領域のアミノ酸 (以下、FRアミノ酸ともいう) の存在が示されている。

本発明におけるFasリガンドに特異的に反応するモノクローナル抗体のヒト型化においては、これらの情報に基づいて、コンピュータモデリングを利用して選ばれた上記のようなFRアミノ酸をCDRとともに受容体ヒト抗体へ移植することにより、オリジナルのマウス抗体と同等以上の活性を持つヒト型化抗体を作製することに成功した。

CDRの立体構造の維持、延いては抗体の活性維持に寄与しているFR領域中の重要アミノ酸を推定するために、まず抗体のコンピュータモデリングが行われた。コンピュータモデリングには、例えばシリコングラフィックス (Silicongraphics) 上で起動する分子設計ソフトウェアである

QUANTA/CHARMmあるいはModeler (いずれもモレキュラー・シミュレーションズ (Molecular Simulations Inc.) 社製) などが利用可能である。このようなソフトウェアを利用して構築された抗体の三次元構造データに基づいて、CDRの立体構造維持に寄与しているFRアミノ酸を選定する。具体的には、上記ソフトウェアに搭載されている計算プログラムを利用して、CDRアミノ酸と直接あるいは間接的に水素結合あるいはエネルギーコンタクトをしているアミノ酸を選定する。CDRとともに移植するアミノ酸はこれらの中から選定される。ただし、移植された結果、ヒト生体内で抗原性を惹起することが予想されるようなヒト抗体にはないアミノ酸

配列を生じる場合においては移植しないものとする。

マウス抗体の可変領域アミノ酸の各々がヒト抗体の可変領域アミノ酸のいずれに相当するかは、カバット (Kabat) らの分類 (シーケンス・オブ・プロテインズ・オブ・イミュノロジカル・インタレスト (Sequence of Proteins of Immunological Interest) 第4版, パブリック・ヘルス・サービス (Public Health Service), NIH, ワシントンDC, 1987) に従えば容易に判断でき、該分類に従うことはこの分野では標準となっている。

上記のような手法により、ヒト中で抗原性を惹起しないが、Fasリガンドに特異的に反応し、FasとFasリガンドとの生理的反応を抑制 (阻害) することができ、その活性がオリジナルのマウス抗体と同等以上であるヒト型化免疫グロブリンを提供し得る本発明に到達した。

また、ヒトのFasとFasリガンドの相互作用領域が明らかにされておらず、Fas-Fasリガンド複合体のモデリングや結晶構造解析なども行われていない現在においては、Fas-Fasリガンドの生理的反応により引き起こされるアポトーシスを抑制 (もしくは阻害) するためには、FasリガンドあるいはFas抗原のどの領域をブロックすれば効果的であるか不明である。

そこで、アポトーシスを抑制 (もしくは阻害) するために重要なFasリガンド上の領域を明らかにするために、高いアポトーシス抑制活性を持つ複数の抗Fasリガンドモノクローナル抗体の認識する認識領域の解析を行った。具体的には、アミノ酸置換を導入したFasリガンド (変異Fasリガンド) 分子を複数作製し、それらに対する、平成7年特許願第303492号明細書に記載のハイブリドーマであるNOK1、NOK2、NOK3

及びNOK 4の各々より産生される、抗F a sリガンドモノクローナル抗体（以下、各々単にNOK 1、NOK 2、NOK 3及びNOK 4免疫グロブリン（抗体）と呼称することがある。これらは、工業技術院生命工学工業技術研究所（日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号）に寄託されていて、その受託番号は、各々FERM BP-5044、FERM BP-5045、FERM BP-5046、FERM BP-5047である。また、これらを総称してNOK抗体と呼ぶことがある。）及び本発明のヒト型化免疫グロブリンの結合性を調べ、ヒトF a sリガンド分子上の上記各抗体の認識領域を同定することにより、アポトーシスを抑制するために重要な領域を明らかにした。

さらに、ヒトF a sリガンド三量体モデルを構築し、上記実験により明らかになった領域がヒトF a sリガンド三量体上でどの様に分布するかを確認することにより、アポトーシス抑制活性に関連したF a sリガンド上の領域を初めて明らかにするに至った。

上記のようにF a sリガンド（以下、F a s Lともいう）は、プログラム細胞死（アポトーシス）を媒介する細胞表面蛋白質であるF a s抗原のリガンドであり、現在までにヒト、ラット、及びマウスのF a sリガンドが同定されている。本発明では、広くF a sリガンドを対象とするが、これらの中でも、特に、種がヒト及びマウスのF a sリガンドが好ましい。すなわち、本発明は、好ましくは、ヒトF a s抗原のリガンド及びマウスF a s抗原のリガンドに特異的に反応するヒト型化免疫グロブリン及びその活性フラグメントを提供する。

本明細書において、「免疫グロブリン」とは免疫グロブリン遺伝子によって実質的にコードされる1以上のポリペプチドからなる蛋白質をいう。本発明の免疫グロブリン遺伝子は、カッパ、ラムダ、アルファ、ガンマ、デル

タ、イプシロン及びミュー定常領域遺伝子並びにミリアド (myriad) 免疫グロブリン可変領域遺伝子を含む。また、本発明においては、免疫グロブリンは活性フラグメントをも包含するものである。活性フラグメントとは、抗原抗体反応活性を有する抗体のフラグメントを意味し、具体的には、F (a b')₂、F a b'、F a b、F v、及び組換え F v 体などを挙げることができる。

本明細書において、「キメラ抗体」とは、軽鎖遺伝子及び重鎖遺伝子が、典型的には遺伝子工学により、異なった種に属する免疫グロブリン遺伝子断片から構成されている遺伝子より得られる抗体である。例えば、マウスモノクローナル抗体からの遺伝子の可変 (V) 領域断片は、ヒト定常 (C) 領域断片、例えば γ 1 または γ 4 と連結され得る。従って、他の哺乳動物種も採用され得るが、典型的な治療用キメラ抗体は、マウス抗体からの V もしくは抗原結合ドメイン及びヒト免疫グロブリンからの C またはエフェクタードメインからなるハイブリッド蛋白質である。

本明細書において、「フレームワーク領域」とは、単一種中の種々の免疫グロブリンの中で、比較的保存されている (即ち、CDR 以外の) 免疫グロブリン軽鎖及び重鎖可変領域の部分と言う。「ヒトフレームワーク領域」は、自然に生じるヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域とまたはいくつかのこのような免疫グロブリンの共通配列と実質的に同一 (約 85% またはそれ以上) であるところのフレームワーク領域である。また、「ヒト型化免疫グロブリン」は、ヒトフレームワーク、非ヒト免疫グロブリンからの少なくとも一つの CDR を含む免疫グロブリンを意味し、その中に存在する定常領域は、ヒト免疫グロブリン定常領域と実質的に同一である、即ち蛋白質を構成するアミノ酸配列の少なくとも約 85~90%、好ましくは少なくとも 9

5%同一である。従って、恐らくCDRを除く、ヒト型化免疫グロブリンの全ての部分は、1以上の天然のヒト免疫グロブリン配列の対応する部分と実質的に同一である。

ヒト型化免疫グロブリンは、ヒトの治療用の用途のために、マウス抗体に較べ、少なくとも3つの潜在的な利点を有する。

(1) エフェクター部分がヒトであるので、ヒト免疫系の他の部分とより良好に相互作用し得る（例えば、補体依存性細胞障害（CDC）または抗体依存性細胞障害（ADCC）による、より効率的な標的細胞の破壊）。

(2) ヒト免疫系は、ヒト型化免疫グロブリンのフレームワークまたはC領域を異物として認識せず、従って当該免疫グロブリンに対する好ましからぬ抗体応答は、全部が異物であるマウス抗体または一部分が異物であるキメラ抗体に対するものよりも少ない。

(3) ヒトに注入されたマウス抗体は、通常のヒト抗体の半減期よりも非常に短い半減期を有すると報告されている（Shaw, DR ら, J. Immunol., vol. 138, p. 4534-4538, 1987）。一方、ヒト型化免疫グロブリンは、自然に生じるヒト抗体の半減期により近い半減期を有し、マウス抗体に比較して、より小さいまたはより少ない頻度の投与量を与えることが期待される。

本発明のヒト型化免疫グロブリンは、Fasリガンドに特異的に反応するものであれば特に限定されないが、FasリガンドとFasとの生理的応答を阻害（抑制）できるものであることが特に好ましい。ここで言う生理的応答を阻害する免疫グロブリンとは、Fasリガンドを発現している細胞あるいは可溶性となったFasリガンド（以下、sFasリガンドまたは可溶性Fasリガンドと呼称することがある）がFasを発現している細胞に結合

して、F a sを発現している細胞をアポトーシスにより死滅させるシグナルを与える時に、F a sと結合するF a sリガンドの結合部位に対し特異的に結合し、F a sリガンドがF a sと結合できなくなるように機能し得る免疫グロブリンを指す。すなわち、F a sリガンドとF a sとの生理的反応を阻害する免疫グロブリンが存在すれば、F a sリガンドを発現している細胞あるいはs F a sリガンドがF a sを発現している細胞を死滅させることができなくなる。しかも、この時の免疫グロブリンはF a sリガンドとF a sとの結合力よりも強い結合力を持つ免疫グロブリンであることがより好ましい。具体的には、F a sとI g GのF cとを結合させたキメラ分子（以下、F a s-I gともいう）を指標に調べることができる。このF a s-I gは、生体内のF a sリガンドとF a sとの結合力と同じ結合力でF a sリガンドに結合することができる。したがって、F a sリガンドに対する免疫グロブリンが、F a s-I gキメラ分子よりも低濃度でF a sリガンドとF a sとの結合を阻害することができれば、実際、実用レベルでは生体内の種々のF a sリガンドによる作用を有効に阻害することができる。

本発明のヒトF a sリガンドに特異的に反応するヒト型化免疫グロブリンとしては、例えば、平成7年特許願第303492号の発明に含まれ、工業技術院生命工学工業技術研究所に1995年3月20日に寄託されている受託番号FERM BP-5045（ハイブリドーマNOK2）より産生されるNOK2抗体を供与体抗体としてヒト型化した抗体、RNOK201、RNOK202及びRNOK203抗体を挙げることができる（以下、NOK2抗体をヒト型化した抗体を、ヒト型化NOK2抗体、ヒト型化NOK2免疫グロブリン、RNOK2抗体あるいはRNOK2免疫グロブリンと呼称することがある）。

ここでは、便宜上好適な例として、以下NOK 2抗体をヒト型化する工程を概説するが、Fasリガンドに特異的に反応するヒト型化免疫グロブリンであれば特にこれらに限定されるものではない。

遺伝子工学的手法を用いることによってNOK 2抗体をヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する分子に改変するためには、まず、NOK 2抗体の可変(V)領域遺伝子をクローニングする必要がある。

V領域遺伝子は、通常の遺伝子操作技術によりクローニングすることができる。例えば、その細胞の染色体DNAから常法(例えば、マニアチス(T. Maniatis)、「モレキュラー・クローニング(Molecular Cloning)」、コールドスプリングハーバー・ラボラトリー、1982年参照)に従ってV領域遺伝子をクローニングする方法、あるいは、その細胞のmRNAを材料として常法(例えば、グローバー(D. M. Glover)編"DNA Cloning vol. 1、IRLプレス、1985)によりcDNAを合成しV領域遺伝子をクローニングする方法がある。

いずれの方法も、V領域遺伝子クローニングの為のプロープとして、すでに報告されているマウス免疫グロブリン遺伝子の核酸塩基配列(例えばサカノ(Sakano)ら、Nature, vol. 286, p. 676, 1980);マックス(E. E. Max)ら、J. Biol. Chem. vol. 256, p. 5116, 1981)を参照して合成したDNAプロープ等を利用することができる。また、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を利用したクローニングも可能である

(オーランディ(R. Orlandi)ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, vol. 86, p. 3883, 1989);ヒューズ(W. D. Huse)ら、Science, vol. 246, p. 1275, 1989)。これらに代表されるような方法に従って、NOK 2抗体産生ハイブリドーマよりNOK 2抗体のV領域遺伝

子をクローニングし、塩基及びアミノ酸配列を決定できる（図 1 及び図 2 参照）。

このようにして単離した V 領域遺伝子断片を、ヒト免疫グロブリン定常領域の上流に連結させてキメラ NOK 2 抗体遺伝子を作製することができる。当該キメラ NOK 2 抗体が、濃度依存的に Fas リガンド分子に結合することが ELISA により確認され、この結果、本発明者等がクローニングした免疫グロブリン可変領域遺伝子が抗 Fas リガンド活性を担うものであることが確認される（図 4 参照）。

V 領域にあって抗原と直接的に結合する相補性決定領域領域（CDR）を、ウインターらの方法（ウインターら、Nature, vol. 321, p. 522-525, 1986）によりヒト免疫グロブリン可変領域の CDR に移植することによって、キメラ抗体よりもよりヒト免疫グロブリンに近い、ヒト型化 NOK 2 抗体遺伝子を作製し得る。ところで、過去に、マウス免疫グロブリンのリシェイピングに関するウインターらの報告（ウインターら、Nature, vol. 332, p. 323-327, 1988）や、免疫グロブリン CDR 領域の立体構造解析に関するチョシアらの報告（チョシアら、J. Mol. Biol, vol. 196, p. 901-917, 1987）などにおいて、CDR の近傍（一次配列上あるいは立体構造上）にあって CDR の立体構造の維持、ひいては免疫グロブリンの活性維持に寄与しているフレームワーク（以下、FR ともいう）領域のアミノ酸（以下、FR アミノ酸ともいう）の存在が示されている。これらの知見に基づき、CDR の立体構造の維持ひいては免疫グロブリンの活性維持に寄与していることが示唆される FR 領域中のアミノ酸も、CDR と併せて移植する。移植する FR アミノ酸は、NOK 2 抗体のコンピュータモデリングの結果から、CDR のアミノ酸（以下、

CDRアミノ酸ともいう)と直接あるいは間接的に相互作用していることが示唆されたものの中から選出される。

すなわち、まず、シリコングラフィックス上で起動するソフトウェアQUANTA/CHARMmあるいはModeler (いずれもモレキュラー・シミュレーションズ社製)等を用いたモデリングにより、NOK2抗体の三次元構造が推定できる。例えば、ブルックヘーブン・プロテイン・データバンク (Brookhaven Protein Data Bank) (PDB) に登録されている、NOK2抗体H鎖可変領域(VH)及びL鎖可変領域(VL)と相同性が高いPDB ID:1FORのVHとPDB ID:1TETのVLを三次元構造の鋳型として利用し、分子設計ソフトウェアである前記QUANTA/CHARMmあるいはModelerを用いて、その使用説明書に従って行なうことができるが、この鋳型抗体可変領域に限定されるのではなくその他のNOK2抗体可変領域にホモロジーのある抗体の高次構造データが入手できれば、それを用いても実施可能である。また、分子設計ソフトウェアもQUANTA/CHARMmあるいはModelerに限定されるものではなく、その他の一般的なタンパク質を扱える分子設計ソフトウェアであれば実施可能である。

次に、搭載されているプログラムを用いて、上記のNOK2抗体の推定三次元構造においてH鎖及びL鎖のCDRに水素結合しているFR領域中のアミノ酸群(第一群)を選出し、更にそれらに水素結合しているFR領域中のアミノ酸群(第二群)を選出する。同様に、搭載されているプログラムを用いて、NOK2抗体のH鎖及びL鎖のCDRにエネルギーコンタクトしているFR領域中のアミノ酸群(第一群)を選出し、更にそれらにエネルギーコンタクトしているFR領域中のアミノ酸群(第二群)を選出する。ここでい

うエネルギーコンタクトには、いわゆる静電的相互作用及びファンデルワールス力が含まれる。CDRアミノ酸と併せてヒト免疫グロブリンの可変領域のFRに移植するアミノ酸は上記第一群及び第二群の中から選ばれる。ただし、それらのFRアミノ酸のうちで、ヒト免疫グロブリン中の相当する部位に移植した結果、カバットらの分類（シーケンス・オブ・プロテインズ・オブ・イミュノロジカル・インタレスト、第4版、パブリック・ヘルス・サービス、NIH、ワシントンDC、1987）や、ナショナル・センター・フォー・バイオテクノロジー・インフォメーション（National Center for Biotechnology Information: NCBI）で開発された情報検索ソフトウェアであるアントレ（Entrez）（商標）などから引用できる、ヒト免疫グロブリンの可変領域アミノ酸配列には存在しないような配列が生じる場合については、そのアミノ酸の移植は行わない。これにより、ヒト型化免疫グロブリンをヒトに投与した場合において抗原性を発揮する可能性が可能な限り低減される。NOK 2抗体のCDRのアミノ酸配列は、重鎖CDR 1、CDR 2、CDR 3が各々配列表の配列番号1、2、3に記されており、軽鎖CDR 1、CDR 2、CDR 3が各々配列表の配列番号4、5、6に記されている。なお、本発明におけるFRとCDRの範囲の規定は全て、上記のカバットらの分類に従う。

移植先のヒト免疫グロブリン可変領域アミノ酸配列は、ヒト型化しようとするマウス免疫グロブリンの可変領域アミノ酸配列に相同性の高いものであることが望ましい。好適な態様として、受容体ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域のアミノ酸配列が、供与体抗体（マウス免疫グロブリン）のフレームワーク領域のアミノ酸配列と経験的に少なくとも60%以上のホモロジーを有することが望まれる。常法として、利用可能なデータベースからヒ

ト型化しようとするマウス免疫グロブリンにホモロジーの高いヒト免疫グロブリンが選出されて使用される。本発明の好ましい態様としてNOK 2抗体のCDRをヒト免疫グロブリンの可変領域に移植することができる。具体的には、NOK 2抗体のVH領域（重鎖可変領域）のCDRを、ヒトサブグループI IのFR（フレームワーク）領域を持つVH領域であるSGI（配列番号7：英国MRC コラボラティブ・センター（MRC Collaborative Center のベンディック博士より分与されたもの）へ移植する。NOK 2抗体のVL領域（軽鎖可変領域）のCDRは、過去に報告されているヒト κ 鎖のFR領域を持つVL領域であるREI（パーム（W. Palm）ら、Physiol. Chem., vol. 356, p 167, 1975）、及び正常人ヒト末梢血リンパ球由来のcDNAライブラリーからクローニングした κ 鎖のFR領域を持つVL領域（huVL-19：配列番号8及びhuVL-31：配列番号9）に移植する。実際的なアミノ酸移植は、VHについてはヒト型化抗HIV免疫グロブリンであるRC25抗体（特許国際公開WO94/20632号公報）のVH遺伝子を鋳型に、VLについては前述のようにして得たキメラNOK 2のVL遺伝子を鋳型に使用し、PCRによって変異を導入するPCR 突然変異誘発法により遺伝子レベルで行なわれる。例えば、ヒト型化NOK 2抗体のH鎖及びL鎖をコードする遺伝子は、それらの組み合わせにより10種類のヒト型化NOK 2抗体を作製し得るように、H鎖について2種類、L鎖について5種類が作製された。

本発明の、結合性フラグメント及びそれらの他の誘導体を含む免疫グロブリンは種々の組換えDNA技術により容易に製造されることができ、トランスフェクションされた細胞、好ましくは不死化された真核細胞、例えば、ミエローマまたはハイブリドーマ細胞中で最終的に発現され得る。ヒト型化免

疫グロブリンフレームワーク領域をコードする第一配列、及び所望の免疫グロブリン相補性決定領域をコードする第二配列セットを含むポリヌクレオチドが、合成的にまたは適当な cDNA とゲノム DNA 断片を組み合わせることによって調製される。

上述のごとく調製されたヒト型化抗体構築用の H 鎖及び L 鎖をコードする遺伝子は、配列を発現制御配列に作動可能に連結した後に、宿主中で発現される。これらの発現ベクターは、典型的には、エピソードとして或は宿主染色体 DNA の肝要な部分として宿主中で複製可能である。通常、発現ベクターは、選択マーカー、例えばテトラサイクリン耐性、G 4 1 8 耐性、ミコフェノール酸耐性または HSV-tk 等を含み、所望の DNA 配列で形質転換された細胞の検出を可能とする。

大腸菌は、本発明の DNA 配列をクローニングするために特に有用な一つ of 原核生物宿主である。他にも、バチルス、例えば枯草菌及び他の腸内細菌科、例えばサルモネラ、セラチア及び種々のシェドモナス種等が微生物宿主として使用される。これらの原核生物宿主において、また、発現ベクターを構築することもでき、該ベクターは、典型的には、宿主細胞と適合した発現制御配列を含む。さらに、任意の数の種々の公知のプロモーター、例えば、ラクトースプロモーター系、トリプトファン (trp) プロモーター系、 β -ラクタマーゼプロモーター系または λ ファージからのプロモーター系が存在してもよい。プロモーターは、場合によりオペレーター配列と共に、発現を調節し、そして、転写及び翻訳を開始し完成させるためのリボソーム結合部位配列等を有する。

他の微生物、例えば真核生物宿主として酵母もまた発現のために用いられ得る。サッカロミセスは、発現制御配列、例えば、3-ホスホグリセレート

キナーゼまたは他の解糖酵素を含むプロモーター及び複製起点、末端配列及び所望の類似のものを有する適当なベクターを伴った好ましい宿主である。

昆虫細胞培養物もまた、本発明のヒト型化免疫グロブリンを製造するために用いられることができ、代表的にはバキュロウイルスに基づいた発現系が用いられる。ヒト型化免疫グロブリンは、ズ・プトリッツらにより報告された方法 (ZuPutlitz, J. ら、Bio/Technology, vol. 8, p. 651-654, 1990) に従って、ヒト型化免疫グロブリンをコードするポリヌクレオチド配列を発現することにより製造することもできる。

上述の宿主に加えて、哺乳動物細胞培養物もまた本発明のヒト型化免疫グロブリンを発現し、製造するために好適に用いられる。例えば、その好ましい態様として、完全な免疫グロブリンを分泌できる多くの宿主セルラインが本技術分野で開発されており、それらは、CHOセルライン、種々のCOSセルライン、HeLa細胞、好ましくはミエローマセルライン等または形質転換されたB細胞またはハイブリドーマが例示される。これらの細胞の発現ベクターは、発現制御配列、例えば、複製起点、プロモーター、エンハンサー及び必要なプロセッシング情報部位例えばリボソーム結合部位、RNAスプライシング部位、ポリアデニル化部位及び転写ターミネーター配列を含む。好ましい発現制御配列は、免疫グロブリン遺伝子、SV40、アデノウイルス、ウシバピローマウイルス、サイトメガロウイルス、ニワトリの β -アクチン遺伝子等由来のエンハンサー、プロモーターである。

本発明における好適な態様として、先述のごとく構築されたヒト型化NOK2抗体のH鎖及びL鎖をコードする遺伝子は、各々ヒト免疫グロブリンの定常領域遺伝子 (H鎖: $C\gamma 1$, L鎖: $C\kappa$)、サイトメガロウイルス由来のエンハンサー、ニワトリの β -アクチン遺伝子のプロモーター、ウサ

ギの β -グロビン遺伝子のスプライスアクセプターサイト及び薬剤耐性マーカーとしての遺伝子（H鎖：neor, L鎖：dhfr）を含む発現ベクターに連結され、当該ベクターは、宿主細胞のタイプに応じて変更を加えた良く知られた方法により宿主細胞中に移入される。例えば、塩化カルシウムトランスフェクションは、通常、原核生物細胞のために利用され、一方、リン酸カルシウム処理、リポフェクション、バイオリスティックス、ウイルスによるトランスダクションまたはエレクトロポレーションが他の細胞に対して用いられる。

所望の免疫グロブリンがいったん発現されれば、本発明の完全な免疫グロブリン、それらのダイマー、個々の軽鎖及び重鎖、または免疫グロブリンの他の形態は、本技術分野の標準方法に従って精製される。該方法は、硫酸沈澱、各種イオン交換クロマトグラフィー及びアフィニティーカラムクロマトグラフィー等を含む。

薬学的用途のためには、少なくとも約90～95%の均質性の実質純粋な免疫グロブリンが好ましく、98～99%あるいはそれ以上の均質性が好ましい。

本発明のヒト型化免疫グロブリンは、免疫グロブリン濃度が $0.06 \mu\text{g}/\text{ml}$ （実効濃度）以上の範囲で可溶性FasリガンドがFas発現細胞に対して引き起こすアポトーシスを、90%以上のアポトーシス抑制率で抑制することができる。ここで、アポトーシス抑制率とは、Fasリガンドを遺伝子導入した細胞の培養上清より調製される可溶性Fasリガンドをエフェクター分子とし、一方、Fasを遺伝子導入した細胞をターゲット細胞とし、両者を96ウェルプレート中で $100 \mu\text{l}$ の反応系で反応させ、ターゲット細胞の16時間後の生存率を生細胞数検出試薬を用いて測定する細胞

障害反応試験において、免疫グロブリンを添加したときのターゲット細胞の生存率を意味する。

ヒト型化免疫グロブリンが、前記RNOK201、RNOK202及びRNOK203のいずれかである場合、Fasリガンドを遺伝子導入した細胞の培養上清中に含まれる可溶性Fasリガンドをエフェクター分子とし、その希釈液25 μ lを用い、一方、Fasを遺伝子導入した細胞(Fas/WR19L)をターゲット細胞とし、該細胞の濃度 2×10^5 cells/ml液50 μ lを用い、そして、前記免疫グロブリンを含むハイブリドーマの培養上清25 μ lを用い、これらのすべてを混合した後、37℃で17時間反応させたとき、ターゲット細胞の生存率（すなわち、アポトーシス抑制率）を90%以上とすることができる。

また、図15に示されるように、本発明のヒト型化免疫グロブリンのアポトーシス抑制活性は、同濃度のオリジナル供与体抗体であるマウス免疫グロブリンを用いた場合よりも高い。これまでに報告されているヒト型化免疫グロブリンの作製においては、オリジナルの非ヒト免疫グロブリンに比べて大幅な活性低下を伴っていたことを鑑みれば、本発明におけるヒト型化免疫グロブリンが、これまでに稀な成功例であることは明白である。

また、本発明のヒト型化免疫グロブリンのアポトーシスの抑制活性は、Fas-Igキメラ分子よりも高いと言える。なぜなら、本発明のヒト型化抗体を作製するうえでの供与体抗体であるマウス抗体は、平成7年特許願第303492号に記載されたとおり、0.01～8 μ g/mlの抗体濃度（実効濃度）において、同濃度のFas-Igキメラ分子に比べて、高いアポトーシスの抑制活性を示すことが判っている。従って、そのマウス抗体以上の活性を持つ本発明のヒト型化免疫グロブリンが、0.01～8 μ g/

mlの抗体濃度（実効濃度）において、F a s - I g キメラ分子と同等またはそれ以上のアポトーシス抑制活性を有することは明白である。

本発明のヒト型化免疫グロブリンは、免疫化学的な研究のみならず、免疫治療や診断などに有用である。このような目的を達成するには、必ずしも免疫グロブリン分子全体を用いる必要はなく、活性を有する限り、分子の一部を用いることができ、場合によってはその方が好ましいこともある。このことは、当業者であれば容易に理解できることである。したがって、本発明は、抗F a s リガンド免疫グロブリンの活性フラグメントをも包含するものである。抗体は、特定の抗原物質を認識する均一な免疫グロブリンである。活性フラグメントとは、抗原抗体反応活性を有する免疫グロブリンのフラグメントを意味し、具体的には、F (a b') 2、F a b'、F a b、F v、及び組換えF v体などを挙げるができる。F (a b') 2フラグメントは、免疫グロブリンI g Gをペプシンを用いて消化することにより得られるフラグメントの1つである。I g Gをp H 4.0付近でペプシン消化すると、H鎖のヒンジ部で切断されて、分子量約10万のフラグメントを生成する。この切断は、H鎖間のジスルフィド結合よりもC末端側で起こる。このフラグメントは、抗原結合部位が2個あるので、抗原に結合して、沈降反応や凝集反応を起こすことができる。F a b' フラグメントは、F (a b') 2フラグメントを2-メルカプトエタノールなどの試薬で還元して、モノヨード酢酸でアルキル化すると、H鎖間のジスルフィド結合（S-S結合）が切断されて生じる分子量約5万のフラグメントである。

F a b フラグメント（抗原結合性フラグメント（antigen-binding fragment））は、I g Gをババイン消化することにより得られるフラグメントの1つである。I g Gをシステインの存在下にババイン消化すると、ヒン

ジ部のH鎖間のジスルフィド結合よりN末端側の位置でH鎖を切断し、2個のF a bと1個のF c（結晶形成フラグメント（crystallizable fragment））を生成する。F a bフラグメントは、H鎖のN末端側の約半分に相当するF dフラグメント（VHドメイン+CH1ドメイン）とL鎖がジスルフィド結合した分子量約45,000のフラグメントである。F a bフラグメントは、抗原結合部位を1個有している。F vフラグメントは、非共役結合で結合したH鎖可変部（VH）とL鎖可変部（VL）からなる抗原結合可能なフラグメントである。

組換えF v体は、免疫グロブリンを産生するハイブリドーマからDNAをシーケンスして、VHとLHをコードする各塩基配列を決定し、次いで、これらのDNA断片をベクターに組み込んで、VL—リンカー—VHの構造を有する一価の抗体活性フラグメントを産生させることにより得ることができる。IgG、F a bまたはF（a b'）₂では、VHとLHは、S—S結合により結合しているが、組換えF v体フラグメントでは、VHとLHとの間にリンカーを挿入して、S—S結合している状態と同様の立体構造がとれるようにしている。このフラグメントは、単にF vと呼ばれることがあり、また、s c F v（一本鎖F v）とも呼ばれている。組換えF v体は、大腸菌等の微生物やバクテリオファージによって発現させることもできる。

これらの活性フラグメントは、単独でも用いられるが、必要に応じて、アルブミン、ポリエチレングリコール等の物質と結合させ、新たな複合物として用いることができる。このような複合物は、一般に、生体内では、長時間分解されずにその効果を最大限まで発揮することが多い。活性フラグメントに、アルブミン、ポリエチレングリコール等の物質を付加する方法は、例えば、アンティボディーズ、ア・ラボラトリー・マニュアル（Antibodies, A.

Laboratory Manual), コールドスプリングハーバー・ラボラトリー、1988に記載されている。一般的には、SPDP (ファルマシア製) 等の2価反応性試薬を用いれば、活性フラグメントをアルブミン等と容易に結合させることができる。

本発明の免疫グロブリン及びそれらの薬学的組成物は、特に、非経口投与、即ち、皮下、筋肉内または静脈内投与において有用であり、通常、許容される担体、好ましくは水性担体中に溶解される。種々の水性担体、例えば、水、緩衝液、リン酸塩緩衝生理食塩水(PBS)、0.4%生理食塩水、0.3%グリシン、ヒトアルブミン溶液等が用いられ得る。これらの溶液は、無菌であり、そして一般的には微粒子物質が存在しない。これらの組成物は、慣用の、公知の滅菌方法により滅菌される。組成物は、生理学的条件に近づけるために、要求に応じて、薬学的に許容できる補助物質、例えばpH調節及び緩衝化剤、例えば酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及びクエン酸ナトリウム等を含み得る。これらの製剤中の免疫グロブリンの濃度は、即ち約1重量%から20重量%の広範囲に変化させることができ、主として、選択された投与の特定の様式に従って、液容量、粘性等を基準として選択される。

本発明の免疫グロブリンは、必要に応じて貯蔵のため凍結または凍結乾燥され、使用に先だって適当な溶解液中に再構成される。

Fasリガンドのアミノ酸配列の一部に、アミノ酸置換を導入した複数の変異Fasリガンドを使用することにより、抗Fasリガンド抗体が結合するFasリガンド上の認識領域を同定することができる。本発明では、平成7年特許願第303492号に記載の、NOK2免疫グロブリン(NOK2抗体と呼称することもある)の認識領域と推察される領域、すなわち、

F a s リガンドのN端より207番目のL e uから220番目のG l nまで（以下、特にことわりがなければアミノ酸番号は長田らの文献（長田ら、Int. Immunology, vol. 6, p 1567-1574, 1994）に従う）の14アミノ酸を含む45アミノ酸の領域にアミノ酸の置換（A l a以外のアミノ酸はA l aに置換し、元々A l aの部位はG l yに置換した）を一ヶ所ずつ導入した、45種類の変異F a s リガンドを作製した。次に、これらの変異F a s リガンドについて、上記出願に記載のF a s - F a s リガンドの相互作用を介して起こるアポトーシスに対して高い抑制活性を持つ抗F a s リガンド抗体（N O K 1抗体、N O K 2抗体、N O K 3抗体、N O K 4抗体を示し、以下これらを総称してN O K抗体と呼称することがある）及び本発明のヒト型化N O K 2抗体との結合性を調べた。

その結果、上記のN O K抗体及びヒト型化N O K 2抗体は、F a s リガンドの第198番目のA r gから第238番目のM e tまでの領域に含まれるアミノ酸配列に広く結合していることが示された。また、N O K 1、N O K 2及びN O K 4抗体に関しては、合成ペプチドを用いた認識領域のマッピングの結果からも、F a s リガンドの上記領域中にN O K 1、N O K 2及びN O K 4抗体の抗原認識・結合に重要な役割を演ずるアミノ酸が含まれていることが改めて示唆された。

前述のN O K抗体は、F a s リガンド発現細胞をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体である（平成7年特許願第303492号の明細書、発明の詳細な説明、実施例1に記載）。また、上記N O K抗体及びヒト型化N O K 2抗体は、F a s - F a s リガンドの相互作用を介してF a s 発現細胞に誘導されるアポトーシスに対して強い抑制活性を有する抗体である（平成7年特許願第303492号の明細書、発明の詳細な説明、実施例1及び

2並びに本特許出願、明細書、発明の詳細な説明、実施例4に記載)。すなわち、NOK抗体はネイティブな構造を持ったFasリガンドを免疫して得られた高いアポトーシス抑制活性を持つ初めての抗Fasリガンドモノクローナル抗体である。しかも、これらのモノクローナル抗体のCDR(相補性決定領域)のアミノ酸配列は各々で異なり、抗体のクラス及びサブクラスも異なる、すなわち全く独立な抗体である。

それら全く別々の抗体の認識領域が、前述のように、Fasリガンドの第198番目のArgから第238番目のMetまでのアミノ酸配列で形成される広い領域に存在していることから、高いアポトーシス抑制活性を持つ抗Fasリガンド抗体は、一般的に上記の領域に含まれるアミノ酸を認識領域として認識していると結論することができる。換言すれば、上記の領域はFasリガンド分子中に存在する、高いアポトーシス抑制活性を有する抗Fasリガンド抗体を惹起することができる領域なのである。さらには、上記領域はFasリガンドがアポトーシス誘導活性を発揮するために重要な領域であり、この領域を認識し結合できる物質はアポトーシス抑制活性を示すことができることを示唆している。

前述の変異Fasリガンド及び合成ペプチドを用いた、認識領域の解析で得られた実験データを、市販の分子設計ソフトウェアを用いて構築したFasリガンド分子立体構造モデルに適応すれば、上記の高いアポトーシス抑制活性を持つ各抗体の結合領域の全貌を明らかにすることが可能である。

Fasリガンド分子モノマーのモデリングは、ブルックヘーブン・プロテイン・データバンク(Brookhaven Protein Data Bank)(PDB)に登録されている、Fasリガンドに相同性が高いTNF α (PDB ID: 1TNF)及びTNF β (PDB ID: 1TNR)のX線結晶構造データを

鋳型に、分子設計ソフトウェアであるModeler（モレキュラー・シミュレーションズ（Molecular Simulations）社製）を用い、その使用説明書に従って行なうことができる。Fasリガンド三量体モデルは分子設計ソフトウェアであるQUANTA/CHARMm（モレキュラー・シミュレーションズ（Molecular Simulations）社製）を用いて、TNF α の三量体であるPDB ID: 1TNFの原子座標に、前述のFasリガンドモノマーモデルを、TNFモノマーの各々のセグメントに重ね合わせ（スーパーインポーズ）て構築することができる。

本発明では、分子設計ソフトウェアとしてModeler及びQUANTA/CHARMm（共にモレキュラー・シミュレーションズ（Molecular Simulations）社製）を用いたが、それに限定されるものではなく、その他の一般的なタンパク質を扱うことのできる分子設計ソフトウェアであればどのメーカーのソフトウェアでも可能である。また、鋳型タンパク質としてTNF α 及び β を用いたが、TNFファミリーであればこのTNF α 及び β に限定されるものではない。

このようにして得られたモデル上に、上述した各NOK抗体及びヒト型化NOK 2抗体が結合する領域を重ねた結果、驚くべきことに、上記各抗体がFasリガンド三量体が形成されて初めて出現するFasリガンド2分子にまたがる広範囲な領域に結合していることが明らかになった。Fasリガンドと抗Fasリガンド抗体の関係において、このような知見はこれまでの報告にない新規なものである。

一般的に、抗体の抗原結合領域はCDR（相補性決定領域）と言われていてる6箇所からなる領域で、その広さは結合する抗原によっても異なるが通常大きなタンパク質抗原の場合約700平方オングストローム（笹月健彦監

修、免疫生物学、南江堂、128ページ、1995年）から約900平方オングストローム（チューリップ（Tulip W. R.）ら、J. Mol. Biol., vol. 227, p. 122-148, 1992）と言われている。Fasリガンド分子は通常は約40 kDの膜貫通型タンパク質として細胞表面に存在するが、その細胞外ドメイン部分はプロセッシングを受けることにより、約27 kDの遊離型分子としても存在することができる。さらに、Fasリガンドモノマーが三分子会合することにより、Fasリガンド三量体を形成することができると言われている。この程度の大きさのタンパク質になれば、CDR領域をフルに使って抗原と抗体はタンパク質同士の面と面で接触している（笹月健彦監修、免疫生物学、南江堂、128ページ、1995年）。

従って、本発明により明らかになったFasリガンド三量体上のアポトシス活性抑制に関連した領域は、面として表すこともできる。一般的に面は一直線上にない3点A (X_A, Y_A, Z_A) B (X_B, Y_B, Z_B) C

(X_C, Y_C, Z_C) で規定される平面として表示することができる。

Fasリガンド三量体モデルから得られる各抗体の認識アミノ酸の原子座標データをこの式に当てはめれば、Fasリガンド三量体モデルに存在する抗原の面を計算することができる。このような面を定義するために必要なアミノ酸は、各抗体の認識アミノ酸の中から任意に選択された3個のアミノ酸として設定することができるが、望ましい例として、隣合う二つのFasリガンド分子のうちの一方の200番Gln、他方のFasリガンド分子上の203番Asn、220番Glnが挙げられる。これらの各アミノ酸の α 位の炭素 (C α) 原子の座標の組合せによって規定される面は、各抗体の認識アミノ酸から構成される領域面をカバーすることができる。実際の抗体と接触する面または抗体の原子がFasリガンド三量体に向かって通過してくる面

は、各C α 原子の座標からF a s リガンド分子と反対側にアミノ酸残基の側鎖の長さとともに一般的なファンデルワールスコンタクトのカット・オフ (C u t o f f) 値である約4.1オングストローム離れた位置に構成される面になると考えられる。

さらに、抗F a s リガンド抗体のCDR領域の大きさから、F a s リガンド三量体上のアポトーシス活性抑制に関連している領域を構成しているアミノ酸を明らかにすることが可能である。抗F a s リガンド抗体のCDR領域の大きさは、その可変領域のアミノ酸配列の長さから一般的な抗体のそれと大きな違いはないと考えられる。本発明では、抗F a s リガンド抗体の実際のCDR領域の大きさを明らかにするために、抗F a s リガンド抗体の代表として前述のN O K 2 抗体の立体構造モデルを利用したが、CDR領域のアミノ酸数は各N O K 抗体及びヒト型化N O K 2 抗体で大きな違いはないので、いずれの抗体を用いてもかまわない。さらに、CDR領域の大きさを測定するだけなら、これらの抗体に限定されるものでもない。

N O K 2 抗体のCDR領域を調べると、半径約17オングストロームの円とはほぼ同じサイズを持っていることが明らかとなった。この半径約17オングストロームの円と前述のF a s リガンド三量体モデル上の各抗体の認識アミノ酸からなる領域とを比較した結果、この半径約17オングストロームの円の中にF a s リガンド三量体上の各N O K 抗体及びヒト型化N O K 2 抗体の認識領域アミノ酸が全てカバーされていることが明らかとなった。このことは、高いアポトーシス抑制活性を持つ抗F a s リガンド抗体が、この円内に示されたアミノ酸からなる領域を共通して認識しており、逆にこの円の範囲にあるF a s リガンド三量体のアミノ酸であれば、抗F a s リガンド抗体のCDR領域アミノ酸と相互作用することができることを示している。抗

F a s リガンド抗体の C D R 領域アミノ酸と相互作用可能なアミノ酸は、この円内にあって F a s リガンド三量体上に露出しているアミノ酸なら全てその候補となり得るが、15平方オングストローム以上のアミノ酸残基の露出表面積を持つ F a s リガンド三量体の表面アミノ酸として選択することが望ましい。その望ましいアミノ酸として、隣合う二つの F a s リガンド分子のうちの一方の分子の153番 S e r、166番 T y r、168番 I l e、198番 A r g、199番 G l y、200番 G l n、237番 G l n、238番 M e t、241番 A r g、242番 S e r、269番 P h e、270番 G l u、271番 G l u、272番 S e r の各アミノ酸、他方の F a s リガンド分子の157番 S e r、158番 M e t、159番 P r o、161番 G l u、178番 L y s、179番 G l y、203番 A s n、204番 A s n、205番 L e u、206番 P r o、208番 S e r、210番 L y s、212番 T y r、214番 A r g、218番 T y r、219番 P r o、220番 G l n、221番 A s p、222番 L e u、223番 V a l、228番 L y s、230番 M e t、232番 T y r、256番 H i s、258番 T y r、260番 A s n、262番 S e r、263番 G l u、264番 L e u、265番 S e r の各アミノ酸を挙げることができる。即ち、F a s リガンド三量体上のこれらの領域に含まれるアミノ酸と相互作用することが、高いアポトーシス抑制活性をもつタンパク質、ペプチド、望ましくは抗体もしくはその類似物にとって重要である。

本発明のアポトーシス抑制活性を発揮する物質とは、F a s リガンドに特異的に反応するヒト型免疫グロブリンに加えて、前述の F a s リガンド上のアポトーシス抑制活性に重要なドメイン、領域あるいはそのアミノ酸を特異的に認識して反応することのできる物質であれば、本質的にいかなる物質

であってもよい。特に免疫グロブリンのように蛋白質分子上の特定のアミノ酸を認識し結合する物質が好ましく、さらに、免疫グロブリンに由来するフラグメントあるいはその類似物、前述の領域を認識できるように改良したレセプター改変体、特定のアミノ酸を認識して反応する酵素類などが好ましい物質として挙げられる。それらの蛋白質物質は遺伝子組換え技術によって作製することもできるので、組換え蛋白質として定義することもできる。また、そのような蛋白性物質から由来したアミノ酸配列を基にした合成ペプチドや、ファージディスプレイシステムなどのランダム配列を有するペプチドライブラリーからFasリガンド上のアポトーシス抑制活性に重要なドメイン、領域あるいはそのアミノ酸に対する認識能を指標にスクリーニングすることによって得られた全く新しい配列を持ったペプチド、さらにはそれらのペプチドを基にして自然界にない合成ペプチドによって作製されたペプチド様物質なども、認識物質の候補として挙げられる。

前述の如く、最近の研究により、FasとFasリガンドの生理的反応がAIDS、骨髄移植における移植片拒絶反応（GVHD）、劇症肝炎、自己免疫疾患（SLE, RA）などの様々な疾患に関連していることが明らかにされる中で、Fasリガンドに特異的に反応し該生理的反応を抑制できる活性を持つ本発明のヒト型化免疫グロブリンは、それらの疾患の治療薬として使用することができる。

また、本願発明により明らかにされたFasリガンド上のアポトーシス誘導活性の発揮に必要な領域は、高いアポトーシス抑制活性を持つ抗Fasリガンド抗体を惹起する領域としてもその重要性は高い。この知見は、他の様々なアポトーシス抑制分子をデザインする上で重要な情報を与える。すなわち、上記知見に基づけば上記領域に含まれるアミノ酸に対して特異的に反

応し、アポトーシスを抑制する組換え蛋白、ペプチドなどを作出し、新たな治療薬或いは臨床診断薬等に应用することができる。

以下、本発明の理解を深めるために実施例に沿って説明するが、本発明はこれらの実施例になんら限定されるものではない。

実施例

本実施例に記載するNOK抗体は、平成7年特許願第303492号の発明に含まれるものであり、これは全ての目的のために引用されることにより全体として本明細書の一部となる。その作製法は上記出願明細書に詳述されているが、その概略は以下の通りである。

まず、Fasリガンドを発現しているヒトキラーT細胞から常法により調製したcDNAを鋳型に、長田らの報告（長田ら、Cell, vol. 75, p. 1169-1178, 1993）に基づいて作製したプライマーを用いてPCRを行ない、ヒトFasリガンド遺伝子を増幅した。増幅された遺伝子はプライマーに付加されていた制限酵素切断部位を利用して、発現ベクターBCMG SNeo（烏山一，実験医学別冊遺伝子工学ハンドブック，羊土社，p. 297-299, 1992）に連結してFasリガンド発現プラスミドが作製された。この発現プラスミドを、常法のDEAE-デキストラン法によりCOS細胞（ATCC CRL 1650）に導入してFasリガンド発現COS細胞が作製された。本Fasリガンド発現COS細胞を、MPL lpr/lprマウスの腹腔内に1週間隔で3回免疫し、最終免疫から3日目に脾臓を摘出した。摘出した脾臓から得た細胞は、ポリエチレングリコールを用いる常法により、マウス由来の8-アザグアニン耐性細胞であるP3X63Ag8.653（ATCC CRL 1580）と細胞融合された。このようにして得られたハイブリドーマを限界希釈法によりクローニ

ングし、各クローンを培養して得られた培養上清の中に存在する免疫グロブリンについて、後述するアポトーシス抑制活性の測定を行なうことによりスクリーニングして、F a s リガンドに特異的に反応するモノクローナル抗体 NOK 2 を産生するハイブリドーマ（工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託されている受託番号 F E R M B P - 5 0 4 5 のハイブリドーマ NOK 2）を得た。

同様にして、NOK 1、NOK 3 及び NOK 4 抗体を得た。

実施例 1

（キメラ NOK 2 抗体（C NOK 2）の作製）

1-1) NOK 2 抗体可変領域遺伝子の単離

マウス免疫グロブリン可変（V）領域遺伝子の単離については以下のように行なった。まず、NOK 2 産生ハイブリドーマ細胞からニッポンジーン社製の RNA 抽出試薬 イソジェン（I S O G E N）（商品名）を使用して全 RNA を抽出した。方法はキットに添付のプロトコールに従った。なお、NOK 2 抗体を産生するハイブリドーマは、工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託されている F E R M B P - 5 0 4 5 に同じものである。次に、抽出した全 RNA からストラテジーン（S T R A T A G E N E）社製のポリ（A）クイック mRNA アイソレーション（P O L Y （A）Q U I K m R N A I S O L A T I O N）キット（商品名）を用いてメッセンジャー RNA（mRNA）を調製した。方法はキットに添付のプロトコールに従った。続いて、この mRNA を鋳型にファルマシア・バイオテック（Pharmasia Biotech）社製の第一鎖 cDNA 合成（First Strand cDNA Synthesis）キット（商品名）を用いて 1 本鎖の cDNA を合成した。プライマーはキットに添付のオリゴ（d T）プライマーを使用し、方法は添付の

プロトコールに従った。このようにして得た一本鎖 cDNA を鋳型に、カバットらの分類した V 領域と J 領域の核酸塩基配列（シーケンス・オブ・プロテインズ・オブ・イミューノロジカル・インタレスト、第 4 版、バブリック・ヘルス・サービス、NIH, ワシントン DC、1987）を基にして合成した DNA プライマー（重鎖/MHL 4. 4 プライマー：配列番号 10、MHJ 124 プライマー：配列番号 11；軽鎖/MKL 2. 4 プライマー：配列番号 12、MKJ 124 プライマー：配列番号 13）を用いてポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を行なった。V 領域プライマーと J 領域プライマーには各々 HindIII と BamHI サイトが付加されている。

PCR はパーキン・エルマー（PERKIN ELMER）社製のキットを使用し、添付されているプロトコールに従って行なった。PCR の条件は、94℃ 1 分、60℃ 2 分、72℃ 2 分で 35 サイクル行なった。PCR 後、得られた DNA 断片をインビトロジェン（Invitrogen）社製の pCRII ベクター（商品名）へクローニングした。方法は添付のプロトコールに従った。

1-2) マウス NOK 2 抗体 V 領域遺伝子の塩基配列

パーキン・エルマー社製のダイプライマーサイクルシーケンシング（Dye Primer Cycle Sequencing）キット（商品名）を用いてシーケンス反応を行ない、得られた反応産物をオートシーケンサにアプライして pCRII に組み込まれた V 領域遺伝子の塩基配列を決定した。その結果得られた NOK 2 抗体の重鎖の可変領域（VH）及び軽鎖の可変領域（VL）の塩基配列を図 1 及び図 2 に示す（VH：配列番号 14、VL：配列番号 15）。また、その核酸塩基配列から得られるアミノ酸配列（VH：配列番号 16、VL：配列番号 17）についても併せて図 1 及び図 2 に示す。NOK 2 抗体

の塩基配列はいずれも V 領域遺伝子特有の再配列を起こしており、しかも発現可能なオープンリーディングフレーム (ORF) をとっていることが確認できた。

1-3) キメラ NOK 2 抗体発現遺伝子 (CNOK 2 H, CNOK 2 L) の構築

単離された NOK 2 抗体 V 領域遺伝子が本当に抗 Fas リガンド活性を担う V 領域をコードする遺伝子であるかどうかを確認するために、マウスーヒトキメラ抗体を作製した。キメラ抗体の発現のためにニワトリ β -アクチン遺伝子のプロモーターとウサギ β -グロビン遺伝子のスプライシングアクセプター配列及びサイトメガロウイルス由来のエンハンサーを持った発現ベクター pCAG- κ 及び pCAG- γ 1 を使用した。

pCAG- κ は、特許国際公開 WO 94/20632 号公報に記載されているヒト型化抗 HIV 中和モノクローナル抗体である RC25 の、軽鎖発現プラスミドである RHC25 プラスミドに由来するヒト免疫グロブリンの κ 鎖定常領域遺伝子とポリアデニレーション部位、pSV2-dhfr プラスミド (Lee, F. ら、Nature, vol. 294, p. 228-232, 1981) に由来する真核細胞中での選択マーカーとしての dhfr 遺伝子と SV40 プロモーターとポリアデニレーション部位、及び特開平 3-168087 の公報に記載の pCAG プラスミドに由来する原核細胞中での選択マーカーとしての Amp^r 遺伝子とサイトメガロウイルス (CMV) のエンハンサーとニワトリの β -アクチン遺伝子のプロモーター及びウサギの β -グロビン遺伝子のスプライスアクセプターサイトを、通常の遺伝子工学的手法により連結したものである。また、該ベクタープラスミドのウサギ β -グロビン遺伝子のスプライスアクセプターサイトの下流には Hind III サイトが、ヒ

ト免疫グロブリン κ 鎖定常領域遺伝子上流にはBamHIサイトが付加されている。

pCAG- γ 1は、文献(前田ら、Hum. Antibod. Hybridomas, vol. 2, p124-134, 1991)に記載のHCMV-VH0.5 β - γ 1プラスミドに由来するヒト免疫グロブリンの γ 1定常領域遺伝子とポリアデニレーション部位、特開平2-5890の公報に記載のpAd. R E. neoプラスミドに由来する真核細胞中での選択マーカーとしてのneo^r遺伝子とSV40プロモーターとポリアデニレーション部位、及び特開平3-168087の公報に記載のpCAGプラスミドに由来する原核細胞中での選択マーカーとしてのAmp^r遺伝子とサイトメガロウイルス(CMV)のエンハンサーとニワトリの β -アクチン遺伝子のプロモーター及びウサギの β -グロビン遺伝子のスプライスアクセプターサイトを通常の遺伝子工学的手法により連結したものである。また、該ベクタープラスミドのウサギ β -グロビン遺伝子のスプライスアクセプターサイトの下流にはHindIIIサイトが、ヒト免疫グロブリン γ 1定常領域遺伝子上流にはBamHIサイトが付加されている。

1-2) 項に記載したようにして調製したNOK2抗体V領域遺伝子を制限酵素HindIIIとBamHI(いずれも宝酒造社製:以下、特に断りがない限り制限酵素は宝酒造のものを使用した)で消化し、重鎖の可変領域(VH)断片及び軽鎖の可変領域(VL)断片を各々pCAG- γ 1及びpCAG- κ のHindIII-BamHIサイトに組み込んだ(各々CNOK2H及びCNOK2L;図3)。

1-4) キメラNOK2抗体(CNOK2)の発現

キメラNOK2抗体(CNOK2)を産生する形質転換細胞を作製する為

に、前述のプラスミドDNA CNOK 2HとCNOK 2Lをギブコ (Gibco BRL) 社製のLipofectACE (商品名) を用いる方法により CHO-DG44細胞 (チェイシン (Chasin, L. A.) ら、Somatic Cell. Mol. Genet., vol. 12, p. 555-566, 1986) に導入した。方法は、基本的にはLipofectACEに添付のプロトコールに従った。以下簡潔に述べると、まず、キアジェン (QIAGEN) 社製のキットで調製した両プラスミドDNA 1 μ gずつを制限酵素PvuIで線状化し、LipofectACEとの混合物にしてCHO-DG44細胞に導入し、1mMのG418 (ギブコ BRL社製) 及び10%の透析済牛胎児血清 (ギブコ BRL社製) を含むヌクレオチド非含有 α -MEM培地 (ギブコ BRL社製) で、37℃、5%CO₂の条件下で2週間培養した。この条件下で増殖する細胞は、CNOK 2H及びCNOK 2LプラスミドDNAで共形質転換されたものである。こうして得られた形質転換細胞を上記の培地で継代、拡張し、75cm²の培養フラスコ (コーニング (CORNING) 社製) 内でコンフルエントに達した時点で、20mlのASF培地 (商品名) (味の素株式会社製) へ切り換え、37℃、5%CO₂の条件下で7日間培養した後、上清を回収した。

1-5) 培養上清の濃縮及びその中に含まれるCNOK 2抗体の定量

回収したASF培養上清をアミコン (Amicon) 社製のセントリコン-10 (Centricon-10) スピнкаラム (商品名) を用いて10倍に濃縮した。この濃縮した上清中に含まれるキメラ抗体の量をELISAにより定量した。詳しくは、まずインターメッド (InterMed) 社製の96ウェルマキシソープ (Maxisorp) プレート (商品名) に、2 μ g/mlの濃度のヤギ抗ヒトIgG (Fc) 抗体 (カッペル (Cappel) 社製) を50 μ l/ウェ

ルで添加した。4℃で一晩インキュベーションした後、0.05% Tween 20含有0.01M PBSで3回洗浄した。続いて、1% BSA含有PBSを100 μ l/ウェルで添加し、37℃で3時間インキュベーションした。再び、0.05% Tween 20含有0.01M PBSで3回洗浄した後、前述の培養上清濃縮液を50 μ l/ウェルで添加し、37℃で1時間インキュベーションした。その後、0.05% Tween 20含有0.01M PBSで3回洗浄し、二次抗体のHRPラベル抗ヒトIg-C κ 抗体（サザーン・バイオテクノロジー・アソシエート（Southern Biotechnology Associate）社製）を1% BSA含有PBSで5000倍に希釈したものを50 μ l/ウェルで添加した。37℃で1時間インキュベーションした後、0.05% Tween 20含有0.01M PBSで5回洗浄した。最後に発色基質溶液（0.5 mM TMBZ + 過酸化水素）を50 μ l/ウェルで添加し、適当な発色が得られたところで、0.3 N 硫酸を50 μ l/ウェルで添加して反応を停止させ、その後マイクロプレートリーダー（モレキュラー・デバイシズ（Molecular Devices）社製）で波長450 nmにおける吸光度を測定した。同様の方法で、濃度が既知の標準ヒトIgGを用いて検量線を作成し、それをもとにRNOK 2の濃度を算出した。標準ヒトIgGとしては、キメラNOK 2抗体と同じFc及びC κ を持つ抗HIV中和モノクローナル抗体であるRC 25抗体（特許国際公開WO 94/20632号公報）の精製品（純度98%以上）を用いた。

1-6) 可溶性Fasリガンド分子の調製

Fasリガンド遺伝子の単離からFasリガンド発現細胞の作出及び可溶性Fasリガンド分子の調製までの方法は、平成7年特許願第303492号明細書に記載の方法と同じである。以下に概略を述べる。

まず、ヒト Fas リガンドを発現しているヒトキラー T 細胞から、常法により抽出した mRNA をもとに cDNA を調製した。次に、長田らの文献（長田ら、Int. Immunol., vol. 6, No. 10, p. 1567-1574, 1994）に記載のプライマー（5' 側プライマーには Xho I サイト、3' 側プライマーには Not I サイトが付加されている）を用いて、先の cDNA を鋳型に PCR を行ない、その増幅産物としてのヒト Fas リガンド遺伝子を得た。このヒト Fas リガンド遺伝子を Xho I サイト及び Not I サイトで、発現ベクター BCMGS Neo（烏山一、遺伝子工学ハンドブック、羊土社、p. 297-299, 1992）に組み込んでヒト Fas リガンド発現プラスミド（ヒト Fas リガンド-BCMGS Neo）を得た。続いて、このプラスミドを常法により大腸菌内で増幅して回収し、DEAE-デキストラン法（実験医学別冊バイオマニュアルシリーズ 4、遺伝子導入と発現解析法、羊土社、p. 16-22, 1994）により COS 細胞（ATCC CRL 1650）に導入して Fas リガンド発現 COS 細胞を得た。次に、この Fas リガンド発現 COS 細胞を 10% FCS-DME 培地で培養し、その培養上清中に放出された Fas リガンド分子を、平成 7 年特許願第 303492 号明細書に記載の抗 Fas リガンド抗体である NOK 1 抗体（受託番号 FERM BP-5044 で規定されるハイブリドーマによって産生される抗体）を用いてアフィニティ精製した後、0.45 μ m のフィルターで濾過滅菌し、これを可溶性 Fas リガンド分子とした。Fas リガンドが精製されていることは、SDS-PAGE により、単一のバンドが検出されたことで確認した。Fas リガンドの濃度は、波長 280 nm における吸光度を基に決定した。

1-7) CNOK 2 抗体の可溶性 Fas リガンドへの結合性の確認

可溶性 Fas リガンドと抗ヒト IgG を用いた ELISA 法により、濃縮上清中に存在するキメラ抗体の活性を測定した。具体的には、まずインターメッド社製の 96 ウェルマキシソーププレート（商品名）に、1-6) に記載の方法で調製した 50 ng/ml の濃度の可溶性 Fas リガンド溶液を 50 μ l / ウェルで添加した。4℃で一晩インキュベーションした後、0.05% Tween 20 含有 0.01M PBS で3回洗浄した。続いて、1% BSA 含有 PBS を 100 μ l / ウェルで添加し、37℃で2時間インキュベーションした。再び、0.05% Tween 20 含有 0.01M PBS で3回洗浄した後、前述の培養上清濃縮液（1-4）で作製）を 50 μ l / ウェルで添加し、37℃で2時間インキュベーションした。その後、0.05% Tween 20 含有 0.01M PBS で3回洗浄し、二次抗体の HRP ラベル抗ヒト Ig- κ 抗体（サザーン・バイオテクノロジー・アソシエート社製）を 0.1% BSA 含有 PBS で 5000 倍に希釈したものを 50 μ l / ウェルで添加した。37℃で1時間インキュベーションした後、0.05% Tween 20 含有 0.01M PBS で5回洗浄した。最後に発色基質溶液（0.5mM TMBZ + 過酸化水素）を 50 μ l / ウェルで添加し、適当な発色が得られたところで、0.3N 硫酸を 50 μ l / ウェルで添加して反応を停止させ、その後マイクロプレートリーダー（モレキュラー・デバイシズ社製）で波長 450 nm における吸光度を測定した。CNOK2H 及び CNOK2L プラスミド DNA の共形質転換による発現産物が、濃度依存的に Fas リガンドと結合したことから、上記の単離した NOK2 抗体 V 領域遺伝子が間違いなく抗 Fas リガンド活性を持った抗体の V 領域をコードしている遺伝子であることが確認された（図4）。

(ヒト型化NOK 2抗体 (RNOK 2) の作製)

2-1) PCR突然変異誘発法によるNOK 2抗体V領域遺伝子のCDR移植

クローニングしたNOK 2抗体のVH、VL領域中のCDR (相補性決定領域; 配列表配列番号1~6) を各々ヒト免疫グロブリンのVH、VL領域へ移植した。方法は、ヒト型化免疫グロブリン作製方法 (特開平 4-141095号公報) に従った。NOK 2抗体のVH領域のCDRはヒトサブグループIIのFR (フレームワーク) 領域を持つVH領域であるSGI (英国MRC コラボラティブ・センターのベンディック博士より分与されたもの) へ移植した。NOK 2抗体のVL領域のCDRは、過去に報告されているヒト κ 鎖のFR領域を持つVL領域であるREI (バームら、Physiol. Chem., vol. 356, p. 167, 1975)、及び正常人ヒト末梢血リンパ球由来のcDNAライブラリーからクローニングした κ 鎖のFR領域を持つVL領域 (huVL-19及びhuVL-31) に移植した。

NOK 2抗体のヒト型化においては、まず、コンピュータモデリングによりNOK 2抗体の推定3次元構造を構築した。具体的には、NOK 2抗体重鎖及び軽鎖の可変領域アミノ酸配列を基に、ブルックヘーブン・プロテイン・データバンク (Brookhaven Protein Data Bank) (PDB) とのホモロジー検索を行ない、鋳型となる抗体の重鎖可変領域 (PDB ID: 1FOR) と軽鎖可変領域 (PDB ID: 1TET) を選定した。次に、シリコングラフィックス上で起動するソフトウェアQUANTA/CHARMm (モレキュラー・シミュレーションズ) を用いてモデリングを行なった。モデリングの工程は1) 上記鋳型可変領域アミノ酸の原子座標にNOK 2抗体のアミノ酸配列をコピー、2) エネルギー極小化計算 (最大傾

斜法)、3) 温度300 Kから0 Kへ2, 400ステップかけて冷却、4) エネルギー極小化計算(最大傾斜法)、5) 温度0 Kから300 Kへ7, 500ステップかけて加熱、6) 30,000ステップ(30ピコ秒に相当)の平衡化、7) 20,000ステップ(20ピコ秒に相当)のシミュレーション、から成る。次に、上記のシミュレーションにおいて計算100毎に1つの構造を抽出し(合計200構造)、これらを上記ソフトウェアに搭載されているクラスタ解析プログラムを用いて5つの群に分類した。最終的に、上記2)のエネルギー極小化計算の結果で得られた1構造及び上記5群の各々の中で最少のエネルギーを持つものの合計5構造を抽出し、これら6種の構造をNOK2抗体の推定3次元構造とした。次に、同ソフトウェアに搭載されているプログラムを用いて、上記NOK2抗体の推定3次元構造の各々においてH鎖及びL鎖のCDRに水素結合しているFR領域中のアミノ酸群(第一群)を選出し、更にそれらに水素結合しているFR領域中のアミノ酸群(第二群)を選出した。同様に、同ソフトウェアに搭載されているプログラムを用いて、H鎖及びL鎖のCDRにエネルギーコンタクトしているFR領域中のアミノ酸群(第一群)を選出し、更にそれらにエネルギーコンタクトしているFR領域中のアミノ酸群(第二群)を選出した。ここで言うエネルギーコンタクトには、いわゆる静電的相互作用及びファンデルワールス力が含まれる。また、上記水素結合アミノ酸の選定及びエネルギーコンタクト計算のために必要なパラメータとしては、上記プログラムの初期設定値を採用した。続いて、水素結合で選ばれた第一群・第二群のFRアミノ酸と、エネルギーコンタクトで選ばれた第一群・第二群のFRアミノ酸のうちで、上記6種の推定構造のうち4種以上において選ばれたFRアミノ酸を、CDRの立体構造維持に寄与しているFRアミノ酸としてCDRアミノ酸と

併せてヒト免疫グロブリンの可変領域のFRに移植することにした。ただし、それらのFRアミノ酸のうちで、ヒト免疫グロブリン中の相当する部位に移植した結果、カバットらの分類（シーケンス・オブ・プロテインズ・オブ・イミュノロジカル・インタレスト、第4版、パブリック・ヘルス・サービス、NIH、ワシントンDC、1987）や、ナショナル・センター・フォー・バイオテクノロジー・インフォメーション（NCBI）で開発された情報検索ソフトウェアであるアントレ（Entrez）（商標）などから引用できる、ヒト免疫グロブリンの可変領域アミノ酸配列には存在しないような配列が生じる場合については、そのアミノ酸の移植は行わないこととした。これにより、ヒト型化免疫グロブリンをヒトに投与した場合において抗原性を発揮する可能性が可能な限り低減される。

ヒト型化VHについては、FR3中のアミノ酸が2つ異なる2種類のバリエーションを作った（RNOK2VHver11：配列番号18及びRNOK2VHver12：配列番号19）。ヒト型化VLについては、ヒト免疫グロブリンVL領域のREIに移植するものとして、RNOK2VLver1（配列番号20）、cDNAライブラリーから得たhuVL-19及びhuVL-30へ移植するものとして、FR1中の1アミノ酸あるいは2アミノ酸が異なる4種類のバリエーションを作った（RNOK2VLver21：配列番号21、RNOK2VLver22：配列番号22、RNOK2VLver23：配列番号23及びRNOK2VLver24：配列番号24）。従って、VLについては合計5種類のバリエーションを作製した。

NOK2抗体と移植先のヒト免疫グロブリン及び構築される各々のヒト型化NOK2抗体のVH及びVLアミノ酸配列を図5及び図6に示した。アミ

ノ酸配列中の大文字はNOK 2抗体と移植先のヒト抗体で共通の配列であり、小文字は両者で異なるアミノ酸である。枠で囲んだアミノ酸は、前項に記載した方法により選択されたFRアミノ酸であり、CDRアミノ酸と併せてヒト免疫グロブリンに移植するものである。

実際のアミノ酸移植は、VHについてはヒト型化抗HIV免疫グロブリンであるRC25抗体（特許国際公開WO94/20632号公報）のVH遺伝子を鋳型に、VLについては前述のようにして得たキメラNOK2のVL遺伝子を鋳型に使用し、PCRによって変異を導入するPCR突然変異誘発法により遺伝子レベルで行なわれ、図5、図6及び図7に示すヒト型化NOK2抗体のアミノ酸配列をコードする遺伝子が構築された。図8～図13はPCR突然変異誘発に用いた合成プライマーが、各々の鋳型VH、VL領域にアニーリングしているところを示したものである。

PCRはパーキン・エルマー社製のキットを使用し、添付されているプロトコールに従って行なった。PCRの条件は、95℃1分、60℃1分、72℃2分で30サイクル行なった。

VHの場合、ヒト型化C25免疫グロブリンの重鎖遺伝子をクローニングしたプラスミドRHC25（特許国際公開WO94/20632号公報）を鋳型とし、そのプロモーター領域上のプライマーpAGF（配列番号：25）及びプライマー#01（配列番号：26）を用いてVH遺伝子の5'側を増幅し、#02（配列番号：27）あるいは#03（配列番号：28）と#04（配列番号：29）を用いてVH遺伝子の3'側を増幅した

（RNOK2VHver11作製のためには#02、ver12作製のためには#03を使用した）。次に、ここで得られた2つの増幅遺伝子断片を等量混合して鋳型とし、pAGFプライマーと#04を用いてPCRを行なっ

た。こうして得られた増幅遺伝子断片を、ヒト型化C 2 5抗体（特許国際公開WO 9 4 / 2 0 6 3 2号公報）VH遺伝子のK p n Iサイトでつないでヒト型化NOK 2抗体VH遺伝子のRNOK 2 VH v e r 1 1及びv e r 1 2を作製した。

一方、VLについてはキメラNOK 2のVLを鋳型にプライマー# 0 5（配列番号：3 0）と# 0 6（配列番号：3 1）を用いてVL遺伝子の5'側を増幅し、# 0 7（配列番号：3 2）と# 0 8（配列番号：3 3）を用いて中間部分を増幅し、# 0 9（配列番号：3 4）と# 1 0（配列番号：3 5）を用いて3'側を増幅した。次に、ここで得られた3つの増幅遺伝子断片を等量混合して鋳型とし、# 0 5と# 1 0を用いてPCRを行なった。こうして得られた増幅遺伝子断片を、ヒト免疫グロブリンSGIのVH遺伝子上流のL e a d e r領域遺伝子中にあるA p a Iサイトで連結しヒト型化NOK 2抗体VL遺伝子のRNOK 2 VL v e r 1を作製した。

また、VLの残り4種類のバリエーションについては、以下のようにして作製した。まず、キメラNOK 2のVLを鋳型にプライマー# 1 1（配列番号：3 6）と# 1 2（配列番号：3 7）を用いてPCRを行なった。プライマー# 1 1中には、RNOK 2 VL v e r 2 1, 2 2, 2 3及び2 4のバリエーションを作出するために、核酸配列にバリエーションが含まれている。こうして得られた増幅遺伝子断片を、ヒト免疫グロブリンSGIのVH遺伝子上流のL e a d e r領域遺伝子中にあるA p a Iサイトで連結しヒト型化NOK 2抗体VL遺伝子のRNOK 2 VL v e r 2 1, 2 2, 2 3及び2 4を作製した。

上記のようにして構築した各ヒト型化VH及びVL領域遺伝子の塩基配列を、パーキン・エルマー社製のキット及びオートシーケンサを用いて解析

し、設計通りの配列を有しているクローンを選択した。

これらの各ヒト型化VH及びVL領域断片をHindIIIとBamHI制限

酵素で消化し、キメラ抗体の作製（実施例1参照）と同様にして、各々pCAG- γ 1、pCAG- κ のHindIII-BamHIサイトに組み込んだ。このようにしてヒト型化NOK2抗体遺伝子発現プラスミド（各々RHNOK2、RLNOK2：これらはヒト型化VH及びVLの各バージョンをクローニングした各プラスミドの総称である）を調製した。

2-2) ヒト型化NOK2 (RNOK2) 免疫グロブリンの発現

RNOK2免疫グロブリンを産生する形質転換細胞を作製するために、キメラ抗体の作製（実施例1参照）と同様にして前述の各ヒト型化NOK2免疫グロブリン遺伝子発現プラスミド（RHNOK2、RLNOK2）DNAをCHO-DG44細胞に導入した。方法は、キメラ抗体の場合と同様にLipofectACEを用いて行なった。

前述のように、VHについては2種類、VLについては5種類のヒト型化可変領域遺伝子の発現プラスミドを作製したので、それらの組み合わせで合計10種類のヒト型化NOK2免疫グロブリンを発現させた（後に記載するRNOK201、RNOK202及びRNOK203は、各々RNOK2VHver11とRNOK2VLver1、RNOK2VHver11とRNOK2VLver21、RNOK2VHver11とRNOK2VLver22の組み合わせで発現させたヒト型化NOK2抗体である。以下、これらを総称してRNOK2抗体あるいはRNOK2免疫グロブリンと呼称することがある）。

発現プラスミド導入後に、形質転換細胞を培養して得た上清について、キ

メラ抗体の定量と同様にして、抗ヒトIgG γ 1及び抗ヒトIgG κ を用いたELISAを行なった結果、その培養上清中にヒト免疫グロブリンが産生されていることが確認された。

実施例 3

ヒト型化NOK2 (RNOK2) 免疫グロブリンのFasリガンド結合活性

3-1) 精製RNOK2免疫グロブリンの調製

実施例2に記載したようにして作製したRNOK2発現CHO-DG44細胞を培養して得た培養上清を回収し、その中に含まれるRNOK2免疫グロブリンを精製した。具体的には、まず、実施例2に示したようにして得た、RNOK2免疫グロブリンを産生する形質転換細胞を75cm²の培養フラスコ(コーニング社製)中で、1mMのG418(ギブコBRL社製)及び10%の透析済牛胎児血清(ギブコBRL社製)を含むヌクレオチド非含有 α -MEM培地(ギブコBRL社製)で、37℃、5%CO₂の条件下でコンフルエントになるまで培養した。次に、これを225cm²の培養フラスコ(コーニング社製)2本に拡張し、再び同条件下でコンフルエントになるまで培養した。続いて、この2本を225cm²の培養フラスコ8本に拡張して同条件下で培養し、コンフルエントに達した時点で65ml/フラスコのASF培地(商品名)(味の素株式会社製)へ置換し、37℃、5%CO₂の条件下で7日間培養した後、合計約500mlの培養上清を回収した。

上述のようにして得た培養上清から、プロテインGカラム(ファルマシア・バイオテック社製)とTPLCシステム(ファルマシア・バイオテック社製)を用いて、プロテインG吸着IgGのみを精製した。精製した免疫グロブリンの濃度は、実施例1に記載のELISA法により決定した。また、

精製した免疫グロブリンについて還元条件下でSDS-PAGEを行ないCBB染色を行なった結果、各々重鎖、軽鎖と思われるバンド以外には、特に夾雑蛋白の存在は確認されなかった。

3-2) RNOK2のFasリガンドへの結合活性

前項に記載したようにして調製した精製RNOK免疫グロブリンのうち、RNOK201、RNOK202及びRNOK203免疫グロブリンとFasリガンドとの結合性を、可溶性Fasリガンドと抗ヒトIgGを用いたELISA法（実施例1に記載）により調べた結果、RNOK2免疫グロブリンが濃度依存的にFasリガンドと結合することが確認された（図14）。

実施例 4

RNOK2免疫グロブリンのアポトーシス抑制活性の測定

4-1) 可溶性Fasリガンド分子の調製

実施例1-6)に記載した方法と同じ方法により可溶性Fasリガンド分子を調製した。

4-2) RNOK2免疫グロブリン溶液の調製

実施例3に記載した方法で調製した精製RNOK2免疫グロブリンを、10%FCS-RPMI1640培地にて希釈し、以下の12種類の濃度の免疫グロブリン溶液を調製した。免疫グロブリンの濃度は、 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.25\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.125\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.0625\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.03125\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.01563\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.007813\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.003906\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.001953\mu\text{g}/\text{ml}$ のものを、各々 $100\mu\text{l}$ ずつ調製した。

なお、これらの免疫グロブリンは、最終的には $100\mu\text{l}$ の反応系に $1/4$ 容量の $25\mu\text{l}$ を入れるため、最終的な実効濃度は上記濃度の $1/4$ となる。

4-3) 精製マウスNOK2免疫グロブリンの調製

ハイブリドーマNOK2 (工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託されている受託番号FERM BP-5045のハイブリドーマ) を各々 10% FCS含有RPMI 1640培地で 3×10^7 個まで増殖させた。 3×10^7 個の細胞は、 75cm^2 フラスコ (ファルコン社製) に 30ml 培養液を入れて細胞培養を行なうスケールで調製した。具体的には、 2×10^5 個/ ml の濃度で培養を始め、 1×10^6 個/ ml になるとき細胞を回収した。

回収したハイブリドーマは、 1.5ml のPBSに懸濁し、ヌードマウスに対し、 0.5ml (1×10^7 個相当分) 腹腔内投与した。10日間の飼育の後、腹腔内にたまった腹水を回収した。回収した腹水は、 6.7ml / 匹であった。このうち、 10ml を用い精製を行なった。

精製は、 10ml (等量) の飽和硫酸アンモニウムを滴下し、腹水と混合する硫酸塩析から始めた。 4°C にて2時間攪拌後、 $10,000\text{g}$ で15分間遠心分離を行なった。上澄みを捨てた後、沈殿したものを 5ml のPBSにて溶解させた。その後、PBS 3リットルにて1昼夜透析した。続いて、透析サンプルを回収後、プロテインGカラム (ファルマシア社製) を用いて、FPLCシステムにてプロテインG吸着IgGのみを精製した。このサンプルをさらにPBSにて透析を一昼夜行なった。翌日に蛋白質濃度の定量及び純度の検定を行なった。

蛋白質の定量は、バイオラッド社製のタンパク質定量試薬を用いて測定した。方法は、試薬に添付されているプロトコールに従った。精製した免疫グ

ロブリンについて還元条件下でSDS-PAGEを行ないCBB染色を行った結果、各々重鎖、軽鎖と思われるバンド以外には、特に夾雑蛋白の存在は確認されなかった。

このようにして調製した精製NOK 2免疫グロブリンについて、前項に記載のRNOK 2免疫グロブリンの場合と同様にして12種類の濃度の免疫グロブリン溶液を調製した。

4-4) ターゲット細胞の調製

ターゲット細胞には、ヒトFas遺伝子を導入したWR19L細胞を用いた。WR19L細胞(ATCC TIB52)へのヒトFas遺伝子の導入は常法にしたがって行なった。具体的には、奥村らの文献(奥村ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 91, No. 11, p 4930-4934, 1994)を参考にして作製した。得られたFas-WR19L細胞を培養し、10%FCS-RPMI培地にて 2×10^5 個/mlに調製した。

4-5) RNOK 2免疫グロブリンのアポトーシス抑制活性の測定

まず、4-1)項に記載した方法で調製した可溶性Fasリガンド分子を10%FCS-DME培地で 18.5 ng/ml に希釈した。96ウェル平底プレートを用い、各ウェルにこの希釈液 $25 \mu\text{l}$ を入れた。次いで、4-2)項に記載した方法で調製したRNOK 2免疫グロブリン溶液(RNOK 201、RNOK 202及びRNOK 203)及び4-3)項に記載した方法で調製したマウスNOK 2免疫グロブリンの各々の濃度の溶液を3ウェルずつに $25 \mu\text{l}$ /ウェルの割合で加えた。その後、 37°C で5% CO_2 のもとで1時間インキュベーションした。その後、4-4)項に記載した方法で調製したターゲット細胞のFas-WR19L細胞懸濁液を $50 \mu\text{l}$ /ウェ

ルの割合で加え、37℃で5%CO₂のもとで17時間インキュベーションした。次いで、アラマー・ブルー (Alamer Blue) (コスモバイオ社より購入) を10μl/ウェルの割合で加えて、更に37℃で5%CO₂のもとで4時間インキュベーションした。その後、蛍光マイクロプレートリーダー (フルオロスカン (Fluoroskan) II (商品名) ; タイターテック (Titertek) 社製) を用いて励起波長544nm、測定波長590nmで蛍光強度を測定した。この蛍光強度は各ウェル中の生細胞数を反映するものである。

なお、可溶性FasリガンドもRNOK2免疫グロブリンもマウスNOK2免疫グロブリンも入れずに、ターゲットのFas-WR19L細胞50μl/ウェルに対して10%FCS-RPMI1640培地を50μl/ウェル入れたものを100%生存のコントロールとし、可溶性Fasリガンド25μlに、10%FCS-RPMI1640培地を25μl及びターゲットのFas-WR19L細胞50μlを加えたものをアポトーシスのコントロールとした。その結果を図15に示した。

図15から判るように、ヒト型化NOK2免疫グロブリン (RNOK201, RNOK202及びRNOK203) は、いずれも濃度が0.06μg/ml (実効濃度) 以上の範囲で90%以上のアポトーシス抑制率を示した。このことにより、本発明のヒト型化免疫グロブリンの全てが可溶性Fasリガンドが持つFas発現細胞に対するアポトーシス誘導活性を抑制できることが実証された。しかも、特に注目すべきことに、本発明のヒト型化免疫グロブリンは、試験を行なった全濃度範囲において、オリジナルのマウスNOK2免疫グロブリンと比べて同等以上の活性を持つことがわかった。

また、マウスNOK 2免疫グロブリンは、平成7年特許願第303492号に記載されたとおり、 $0.01 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ の抗体濃度（実効濃度）において、同濃度のFas-Igキメラ分子に比べて、著しく高いアポトーシスの抑制活性を示すことがわかっている。従って、本発明のヒト型化免疫グロブリンがマウスFas-IgよりもFasリガンドに対するアフィニティーが強く、より有効であることは明白である。

また、このことは、生体内でも本発明のヒト型化免疫グロブリンのいずれかが存在すれば、FasリガンドがFasに結合するのに優先して、これらのヒト型化免疫グロブリンがFasリガンドに結合することを示唆している。このことにより、本発明のヒト型化免疫グロブリンが、生体内においてFasとFasリガンドの生理的反応を十分抑制できることが容易に推察できる。

実施例 5

（アミノ酸置換を導入したFasリガンド（変異Fasリガンド）の作製）

5-1) Fasリガンド発現用ベクターの構築

Fasリガンド発現ベクターを構築するために、まず、実施例1-3)項に記載のpCAG- κ 発現ベクターの κ 鎖定常領域遺伝子を欠くpCAG発現ベクターのHindIII-BamHIサイトに、C25抗体（特許国際公開WO 94/20632号公報に記載）のリーダー配列を含む軽鎖可変領域の遺伝子を上記制限酵素で切り出して連結した。このプラスミドを常法により大腸菌に導入し、得られた形質転換大腸菌を培養して得た菌体より、小スケールプラスミド調製法（コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー（Cold Spring Harbor Lab.），モレキュラー・クローニング（Molecular Cloning）p. 1. 25, 1989）により、上記プラスミドを回

収した。続いて、このプラスミドより、リーダー配列中のK p n I サイトと C 2 5 軽鎖可変領域下流のB a m H I サイトで、リーダー領域の一部と可変領域遺伝子の全体を切除した。これにより、C 2 5 抗体軽鎖由来のリーダー配列を付加した p C A G 発現ベクターが得られた。

5-2) P C R 突然変異誘発法による変異 F a s リガンド遺伝子の作製及びそれらの発現プラスミドの構築

高いアポトーシス抑制活性を持つ免疫グロブリンが結合する F a s リガンドのアミノ酸配列中の領域すなわち認識領域を調べるために、図 1 6 に示す F a s リガンドの細胞外領域のアミノ酸配列の下線部分の各々を一つずつ A l a 或いは G l y に置換したものを作製した (F a s リガンドのアミノ酸が A l a ではない部分については A l a に、元々 A l a の部分については G l y に置換したものを作製した)。以下、これらのアミノ酸置換を導入した F a s リガンドを総称して変異 F a s リガンドと呼称する。更に、各変異 F a s リガンドは、図 1 6 の下線部の最初の T y r を A l a に置換したものを B 1 と呼称し (以下、順に B 2, B 3, . . . といったように呼称する)、下線部の最後の A l a を G l y に置換した B 4 5 までの合計 4 5 種類を作製した。

まず、実施例 1-6) 項に記載の発現ベクター (ヒト F a s リガンドー B C M G S N e o) にクローニングされている F a s リガンド遺伝子を鋳型とし、センスプライマーの E P-02 プライマー (配列番号: 38) と、アンチセンスプライマーである E P-03 プライマー (配列番号: 39) を用いて P C R を行ない、アミノ酸の置換が導入されていない F a s リガンド (以下、混同を避けるために、アミノ酸の置換が導入されていない F a s リガンドをネイティブ F a s リガンドと呼称する) の遺伝子断片を得た。

PCRはTAKARA Ex Taq (商品名) (宝酒造社製) を使用し、添付文書に従って反応液を調製し、95℃1分、60℃1分、72℃2分で30サイクルの増幅を行なった。この断片を、5-1) 項に記載のpCAG発現ベクターに連結し、ネイティブFasリガンド発現ベクターを作製した。EP-02プライマーには、前項に記載のpCAG発現ベクターに連結するためのKpnIサイト以下、C25抗体のリーダー配列の残りの部分の遺伝子配列、以下に述べるFLAG配列をコードする遺伝子配列及びFasリガンドのN端から117番目のSerまでをコードする遺伝子配列が含まれている。

FLAG配列とは8アミノ酸 (Asp-Tyr-Lys-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys) から成る。発現させようとする蛋白にこの配列を付加しておくことにより、この配列に対する抗体を用いて、目的蛋白の発現の確認・定量を行なうことができる。本実験ではFLAG配列は、Fasリガンド細胞外領域のN端から3番目のPheの部分に置換されている。EP-03プライマーには、FasリガンドのC端から6番目のPhe以降のアミノ酸をコードする遺伝子配列、停止コドン及び発現ベクターに連結するためのBamHIサイトが付加されている。

変異Fasリガンドをコードする遺伝子は、PCR突然変異誘発法により作製した。具体的には、まず、Fasリガンド細胞外領域のN端から4番目のHisから18番目のGlnまでに位置するセンスプライマーであるMFプライマー (配列番号: 40) と、アミノ酸を置換する箇所にAla或いはGlyのコドンを導入した各々の変異プライマー (変異FasリガンドB1~B45に対応するプライマーは、各々配列番号の41~85に記載) をアンチセンスプライマーに用いて各変異Fasリガンド細胞外領域のN端側を

増幅した。MFプライマー配列中にはE c o N I サイトが含まれている。次に、上記の各々の変異プライマーに相補的なプライマー（配列番号41～85のプライマーに相補的なプライマーは、各々配列番号の86～130に記載）をセンスプライマーとし、これとアンチセンスプライマーであるE P - 03プライマーを用いて各変異F a s リガンドのC端側を増幅した。上記変異プライマー及びそれに相補的なプライマーは、B1からB45までの45種類の変異F a s リガンドを作製するために45種類ずつ合成された。次に、上述のようにして得た変異F a s リガンドについてのN端側とC端側の2つの増幅遺伝子断片を等量混合して鋳型とし、E P - 02及びE P - 03プライマーを用いて再度P C Rを行なった。本P C Rを各々の変異F a s リガンドについて行なうことにより、図16に示した下線の部分にアミノ酸置換を導入した、B1からB45までの45種類の変異F a s リガンドの細胞外領域をコードする遺伝子（変異F a s リガンド遺伝子）を得ることができた。

以上の方法で作製した各変異F a s リガンドの遺伝子断片を、E c o N I - B a m H I サイトで上述のネイティブF a s リガンド発現ベクター上のネイティブF a s リガンド遺伝子と置換し、各変異F a s リガンドの発現プラスミドを作製した。これらのF a s リガンド発現プラスミドを宿主細胞に導入し培養すれば、その上清中に、F a s リガンド細胞外領域のN端から3番目のP h eの部分にF L A G配列が挿入されている蛋白が分泌される。

5-3) 各変異F a s リガンドの発現

前項に記載した方法で構築した各変異F a s リガンド発現プラスミドを常法により大腸菌に導入し、得られた形質転換大腸菌を培養して得た菌体より、プラスミド・ミニ・キット（Plasmid Mini Kit）（商品名）（キアジェ

ン (Q I A G E N) 社製) を用いて、上記発現プラスミドを回収・精製した。続いて、各精製発現プラスミドを 1-4) 項に記載の方法と同様にして L i p o f e c t A C E (商品名) (ギブコ B R L 社製) を用いて C O S 細胞 (A T C C C R L 1 6 5 0) に導入して培養し、変異 F a s リガンドを含む培養上清を得た。すなわち、上記発現プラスミド 1 μ g と L i p o f e c t A C E との混合物を C O S 細胞に添加して、37℃、5% C O₂ の条件下で一晩培養した後、A S F 培地 (商品名) (味の素株式会社製) を 4 m l 添加し、37℃、5% C O₂ の条件下で 4 日間培養し、その培養上清を回収した。また、ネイティブ F a s リガンド発現プラスミドについても同様にして C O S 細胞へ導入し培養上清を得た。なお、陰性対照として、F a s リガンド遺伝子が連結されていない p C A G ベクターを上記と同様の方法により C O S 細胞に導入し、同じ培地で同じ期間培養した後、培養上清を回収した。

5-4) 培養上清中の変異 F a s リガンドの相対定量

前項に記載した方法で調製した、ネイティブ F a s リガンドを含む培養上清を標準溶液として、各培養上清に含まれる変異 F a s リガンド分子の相対濃度を E L I S A 法により算出した。具体的な方法は以下の通りである。まず、前述のネイティブ F a s リガンドを含む培養上清、各変異 F a s リガンド分子を含む各培養上清及び陰性対照の培養上清を、A S F 培地を用いて二倍階段希釈で 7 段階希釈して 8 種類の濃度の溶液を調製した。次に、インターメッド (InterMed) 社製の 96 ウェル マキシソープ (Maxisorp) プレート (商品名) の各縦 8 ウェルに、上記の各々の濃度の溶液を 50 μ l / ウェルで添加した。変異 F a s リガンドを含む培養上清は、左から 3 番目の列から 10 番目の列までの各縦 8 列の各々の列に 8 種類の変異 F a s リガ

ドの各々の濃度の溶液を添加した。プレートが複数になるため、標準溶液であるネイティブF a s リガンドを含む各々の濃度の溶液を、各プレートの左から2番目の列の縦8ウェルの各々に添加し、各プレートに添加した変異F a s リガンドの相対濃度を定めるための標準とした。また、非特異的な発色の強度を調べるために、陰性対照の上清の各々の濃度の溶液を左から11番目の列の縦8ウェルの各々に添加した。プレートの両端の列は使用しないことにした。

次に、4℃で一晩インキュベーションした後、各ウェルを0.05% Tween 20含有0.01MPBSで3回洗浄し、1%BSA含有PBSを100 μ l/ウェルで添加した。37℃で1時間インキュベーションした後、各ウェルを0.05% Tween 20含有0.01MPBSで3回洗浄し、25 μ g/mlの濃度の抗FLAGM2マウスモノクローナル抗体(商品名)(コダック(Kodak)社製)を、縦8ウェルの各々に50 μ l/ウェルで添加した。37℃で2時間インキュベーションした後、各ウェルを0.05% Tween 20含有0.01MPBSで3回洗浄し、HRPラベル抗マウスIg-C κ 抗体(サザーン・バイオテクノロジー・アソシエート(Southern Biotechnology Associate)社製)を1%BSA含有PBSで5000倍に希釈したものを50 μ l/ウェルで添加した。続いて、37℃で1時間インキュベーションした後、各ウェルを0.05% Tween 20含有0.01MPBSで5回洗浄し、発色基質溶液(0.5mM TMBZ+過酸化水素)を50 μ l/ウェルで添加し、適当な発色が得られたところで0.3Nの硫酸を50 μ l/ウェルで添加して反応を停止させ、マイクロプレートリーダー(モレキュラー・ディバイシーズ(Molecular Devices)社製)を用いて波長450nmにおける各ウェルの吸光度を測定した。ネイ

タイプF a s リガンドを含む培養上清及び各々の変異F a s リガンド分子を含む培養上清を添加したウェルにおいて、抗F L A G M 2 抗体の濃度依存的に発色が確認された。また、陰性対照の培養上清を入れたウェルについては、抗体濃度に依存した発色は確認されなかった。その結果の一部を図17に示す。従って、ここで得られた発色強度（OD₄₅₀値）は、上記培養上清中に含まれるF L A G 配列が付加されたネイティブF a s リガンド及び各変異F a s リガンドの量を反映するものであると考えられる。

そこで、ネイティブF a s リガンドについての発色強度を基準とし、各々の変異F a s リガンドの相対量を決定した。すなわち、まず、各々の希釈倍率のネイティブF a s リガンド及び変異F a s リガンドを添加した各ウェルのOD₄₅₀値から、同じ希釈倍率の陰性対照を添加したウェルのOD₄₅₀値を差し引いた値を算出して、各ウェルの特異的な発色強度を求めた。次に、そのOD₄₅₀値と各培養上清の希釈倍率の関係をグラフにしたとき、OD₄₅₀値が直線的な減少を示し、かつ、いずれの直線も同じ傾きを示した範囲内においてあるOD₄₅₀値を選択し、その値を示したときの希釈倍率をネイティブF a s リガンド及び各変異F a s リガンドについて上記グラフをもとに算出した。最終的に、ネイティブF a s リガンドについて得られた希釈倍率を基準としたときの、各変異F a s リガンドについて得られた希釈倍率の相対値を算出し、この相対値を、ネイティブF a s リガンドに対する各変異F a s リガンドの相対濃度とした。この操作を各プレートについて行うことにより、ネイティブF a s リガンドに対する全変異F a s リガンドの相対濃度が得られた。

5-4) 項の方法により決定した相対濃度が最も低かった変異F a s リガンドを含む培養上清を新たな基準とし、相対濃度がそれより高かったものについては、基準のものと同一の濃度となるように前述のA S F培地で希釈した。これにより、全ての溶液について、それらの中に含まれる変異F a s リガンド或いはネイティブF a s リガンドの濃度が同一に調整された。

実施例 6

(抗F a s リガンド抗体の認識領域の解析)

6-1) 各抗F a s リガンドモノクローナル抗体溶液の調製

国際出願公開公報WO 96/29350に記載のハイブリドーマであるNOK 1、NOK 2及びNOK 3の各々より産生される、抗F a s リガンドモノクローナル抗体（以下、各々単にNOK 1、NOK 2及びNOK 3免疫グロブリン（抗体）と呼称することがある。また、これらを総称してNOK抗体と呼ぶことがある。）を以下の方法により調製・精製した。

まず、ハイブリドーマNOK 1、NOK 2及びNOK 3を各々10% FCS入りRPMI 1640培地で 3×10^7 個まで増殖させた。 3×10^7 個の細胞は、75 cm²フラスコ（ファルコン社製）に30 ml培養液を入れて細胞培養を行なうスケールで調製した。具体的には、 2×10^5 個/mlの濃度で培養を始め、 1×10^6 個/mlになるとき細胞を回収した。

回収したハイブリドーマは、1.5 mlのPBSに懸濁し、ヌードマウスに対し、0.5 ml（ 1×10^7 個相当分）腹腔内投与した。10～18日間の飼育の後、腹腔内にたまった腹水を回収した。回収した腹水のうち、10 mlを用い精製した。精製は、各々10 ml（腹水と等量）の飽和硫酸アンモニウムを滴下し、腹水と混合する硫酸塩析から始めた。4℃にて2時間攪拌後、10,000 gで15分間遠心分離を行なった。上澄みを捨てた

後、沈殿したものを5 mlのPBSにて溶解させた。その後、3リットルのPBSにて1昼夜透析した。

NOK 1抗体、NOK 2抗体については、透析サンプルを回収後、プロテインGカラム（商品名）（ファルマシア（Pharmasia）社製）を用いて、FPLCシステムにてプロテインG吸着IgGのみを精製した。このサンプルをさらにPBSにて透析を一昼夜行なった。翌日にタンパク質濃度の定量及び純度の検定を行なった。NOK 3抗体については、透析サンプルを回収後、ゲル濾過用Superdex 200カラム（商品名）（ファルマシア（Pharmasia）社製）を用いて、FPLCシステムにてゲル濾過を行ない、空隙容量（void volume）に溶出されるIgMを回収した。このIgMについても、タンパク質の定量及び純度の検討を行なった。

蛋白質の定量は、タンパク質定量試薬（バイオ・ラッド（BIO RAD）社製）を用いて測定した。方法は、試薬に添付されているプロトコールに従った。精製した免疫グロブリンについて還元条件下でSDS-PAGEを行ないCBB染色を行なった結果、各々重鎖、軽鎖と思われるバンド以外には、特に夾雑蛋白の存在は確認されなかった。

上述の方法で調製した各精製NOK抗体及び実施例3-1）項に記載の方法で調製した三種類の精製ヒト型化NOK 2抗体（RNOK 201、RNOK 202及びRNOK 203）について、NOK 1抗体は $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ を、NOK 2抗体は $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ を、NOK 3抗体は $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ を、RNOK 201は $3.57 \mu\text{g}/\text{ml}$ を、RNOK 202は $1.86 \mu\text{g}/\text{ml}$ を、RNOK 203は $3.35 \mu\text{g}/\text{ml}$ を原液として、1% BSA含有PBSを用いて二倍階段希釈し8種類の濃度の抗体溶液を調製した。

6-2) 変異Fasリガンドを用いた各NOK抗体の認識領域の同定

実施例5-5) 項に記載の方法で調製した、変異Fasリガンドのうちの2-9種類及びネイティブFasリガンドを含む溶液を用いて、NOK抗体及びヒト型化NOK2抗体が結合するFasリガンド上の認識領域を、以下に述べるELISA法により調べた。本法では、ネイティブFasリガンドに対してNOK抗体或いはヒト型化NOK2抗体を反応させた時の発色強度(OD₄₅₀値)を基準値として、同濃度のNOK抗体或いはヒト型化NOK2抗体を同濃度の各変異Fasリガンドに反応させた時の相対的な発色強度を測定した。

まず、5-5) 項で調製したネイティブFasリガンドを含む溶液及び変異Fasリガンドを含む溶液及び陰性対照の溶液を、96ウェル マキシソーププレート(商品名)の縦8ウェルに50 μ l/ウェルで添加した。添加した列の位置関係は5-4) 項と同じである。4℃で一晩インキュベーションした後、各ウェルを0.05% Tween 20含有0.01MPBSで3回洗浄し、1%BSA含有PBSを100 μ l/ウェルで添加した。37℃で1時間インキュベーションした後、各ウェルを0.05% Tween 20含有0.01MPBSで3回洗浄した。次に、前項に記載の方法で調製した各々の濃度のNOK抗体及びヒト型化NOK2抗体を、縦8ウェルに50 μ l/ウェルで添加した。続いて、37℃で2時間インキュベーションした後、各ウェルを0.05% Tween 20含有0.01MPBSで3回洗浄し、HRPラベル抗マウスIg-G κ 抗体あるいはHRPラベル抗ヒトIg-G κ 抗体(いずれも、サザーン・バイオテクノロジー・アソシエート(Southern Biotechnology Associate)社製)を1%BSA含有PBSで5000倍に希釈したものを50 μ l/ウェルで添加した。37℃で1時間イン

キューベーションした後、各ウェルを0.05% Tween 20含有0.01 MPBSで3回洗浄し、発色基質溶液(0.5 mM TMBZ + 過酸化水素)を50 μ l / ウェルで添加し、適当な発色が得られたところで0.3 Nの硫酸を50 μ l / ウェルで添加して反応を停止させ、マイクロプレートリーダー(モレキュラー・ディバイシーズ(Molecular Devices)社製)を用いて波長450 nmにおける各ウェルの吸光度を測定した。ネイティブ Fas リガンドを含む培養上清を添加したウェルにおいて、NOK抗体及びヒト型化NOK 2抗体の濃度依存的に発色が確認された。また、陰性対照の溶液を入れたウェルについては、抗体濃度に依存した発色は見られなかった。その結果の一部を図18に示す。従って、ここで得られた発色強度(OD₄₅₀値)は、上記溶液中に含まれるネイティブ Fas リガンドに対するNOK抗体及びヒト型化NOK 2抗体の特異的な結合を反映していると考えられる。

そこで、ネイティブ Fas リガンドについての発色強度を基準とし、各々の変異 Fas リガンドに対するNOK抗体及びヒト型化NOK 2抗体の相対的な結合力を調べた。すなわち、まず、各ウェルの特異的な発色強度を求めるために、ネイティブ Fas リガンド及び変異 Fas リガンドを添加した各ウェルのOD₄₅₀値から、陰性対照に同じ濃度のNOK抗体を添加したウェルのOD₄₅₀値を差し引いた値を算出した。次に、そのOD₄₅₀値と各NOK抗体及びヒト型化NOK 2抗体の濃度の関係をグラフにしたとき、OD₄₅₀値が直線的な増加を示し、かつ、すべての直線が同じ傾きを示した範囲内において、あるOD₄₅₀値を選択し、その値を示したときのNOK抗体及びヒト型化NOK 2抗体濃度をネイティブ Fas リガンド及び

各変異F a s リガンドについて上記グラフを基に算出した。最終的には、ネイティブF a s リガンドについて得られた抗体濃度を基準としたときの、各変異F a s リガンドについて得られた抗体濃度の相対値を算出し、その相対値を、各々の変異F a s リガンドに対するN O K 抗体及びヒト型化N O K 2 抗体の相対的な結合力とした。

以上のようにして算出した、各変異F a s リガンドに対するN O K 抗体及びヒト型化N O K 2 抗体の相対的結合力を図19及び図20にまとめた。

図19及び図20からわかるように、F a s リガンドのN端側から198番のA r g から238番のM e t の範囲（アミノ酸番号は長田らの文献（長田ら、Int. Immunology, vol. 6, p 1567-1574, 1994）に従う）では、N O K 2 抗体の結合性の低下が観られた（特に、198番のA r g、199番のG l y、205番のL e u、220番のG l n、221番のA s p、222番のL e u、230番のM e t、237番のG l n及び238番のM e t の部位において顕著な低下が観られる）。

三種類のヒト型化N O K 2 抗体（R N O K 2 0 1、R N O K 2 0 2 及びR N O K 2 0 3）は、ほぼ同様の結合性パターンを示し、198番のA r g から238番のM e t の範囲で結合性の低下が観られた（特に、198番のA r g、199番のG l y、205番のL e u、220番のG l n、221番のA s p、222番のL e u、228番のL y s、230番のM e t、237番のG l n及び238番のM e t の部位において顕著な低下が観られる）。一方、N O K 2 の結合性パターンとは198番のA r g、228番のL y s および230番のM e t の部位で異なっているが、これらの差異はヒト型化を行なったことに起因するものであると考えられる。このことから、R N O K 2 抗体のアポトーシス抑制活性がN O K 2 抗体を上まわっている

(実施例 4 に記載) 原因は、ヒト型化により上記部位の認識アミノ酸に対する両者の結合の質および強度が変化し、総合的に見て F a s リガンドへの結合力が上昇したことにありとえられる。

NOK 1 抗体の場合は 199 番の G l y から 237 番の G l n の範囲で結合性の低下が観られる (特に、199 番の G l y、203 番の A s n、205 番の L e u、218 番の T y r、220 番の G l n、221 番の A s p、222 番の L e u、227 番の G l y、228 番の L y s 及び 237 番の G l n の部位において顕著な低下が観られる)。NOK 3 抗体は 199 番の G l y から 238 番の M e t の範囲で結合性の低下が観察された (特に、199 番の G l y、200 番の G l n、203 番の A s n、205 番の L e u、212 番の T y r、220 番の G l n、221 番の A s p、222 番の L e u、228 番の L y s、230 番の M e t、237 番の G l n 及び 238 番の M e t の部位において顕著な低下が観られる)。

上記 NOK 抗体は、F a s リガンド発現細胞をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体である (平成 7 年特許願第 303492 号の実施例 1 に記載)。また、上記 NOK 抗体及びヒト型化 NOK 2 抗体は、F a s - F a s リガンドの相互作用を介して F a s 発現細胞に誘導されるアポトーシスに対して強い抑制活性を持つ抗体である (国際出願公開公報 WO 96/29350 の実施例 1 及び 2 及び本願発明の実施例 4 に記載)。すなわち、NOK 抗体はネイティブな構造を持った F a s リガンドを免疫して得られた、高いアポトーシス抑制活性を持つ初めての抗 F a s リガンドモノクローナル抗体である。しかも、これらのモノクローナル抗体の C D R (相補性決定領域) のアミノ酸配列は各々で異なり、抗体のクラス及びサブクラスも異なる、すなわち全く独立な抗体である。それら全く別々の抗体の認識領域が

前述のように、F a s リガンドの第 1 9 8 番の A r g から第 2 3 8 番の M e t までのアミノ酸配列で形成される広い領域に存在していることから、高いアポトーシス抑制活性を持つ抗 F a s リガンド抗体は、一般的に上記の領域に含まれるアミノ酸を認識領域として認識していると言うことができる。換言すれば、上記の領域は F a s リガンド分子中に存在する、高いアポトーシス抑制活性を持つ抗 F a s リガンド抗体を惹起することができる主要な領域なのである。さらには、上記領域は F a s リガンドがアポトーシス誘導活性を発揮するために重要な領域であり、この領域を認識し結合できる物質はアポトーシス抑制活性を示すことができることを示唆している。

実施例 7

(合成ペプチドを用いた N O K 1、N O K 2 及び N O K 4 抗体の認識領域のマッピング)

1. F a s リガンドの細胞外ドメインの N 末端 (F a s リガンドの N 末端から 1 0 3 番目の G l n) からの 1 5 m e r のペプチド、6 番から 2 0 番までの 1 5 m e r のペプチド、1 1 番から 2 5 番の 1 5 m e r、1 6 番から 3 0 番までの 1 5 m e r と、5 m e r ずつずらしながら 1 5 m e r のペプチドを 3 4 種類合成したペプチドライブラリーを作製した (ペプセット (登録商標、カイロン社製) を利用した)。

2. N O K 1、N O K 2 及び N O K 4 ハイブリドーマの培養上清を用いて、下記の操作により F a s リガンド抗体が反応する F a s リガンドの部位を特定した。

(1) 9 6 ウェルプレート (マキシソープ、登録商標、ヌンク社製) の各ウェルをブロッキング液 (ブロックエース (大日本製薬社製) を蒸留水で 4 倍に希釈したもの) で満たし、さらに、このプレートの各ウェルにペプセッ

トのピン（先端に合成されたペプチドが固定されている）を入れ、ピンの先端を室温で2時間ブロッキングした。

（2）ブロッキング終了後、ペプセットのピンを取り出し、PBSで洗浄した。

（3）新しい96ウェルプレートにNOK1、NOK2及びNOK4ハイブリドーマの培養上清を100 μ l/ウェル分注した。コントロールには、ペプセット付属の抗体液を使用した（ペプセットには陽性のコントロールのピンと陰性のコントロールのピン及びそれらに対する抗体液が用意されている）。

（4）その後、ペプセットのピンを3のプレートの各ウェルに入れ、室温で2時間反応させた。

（5）（4）のプレートからペプセットのピンを取り出し、PBSが入ったパッドに移し、振盪洗浄を10分間3回行なった。

（6）新しい96ウェルプレートにPBSで1000倍に希釈したHRP（西洋ワサビペルオキシダーゼ）標識抗マウスIgG（カペル社製）を100 μ l/ウェル分注し、さらに、ペプセットのピンをこのプレートの各ウェルに入れ、室温で2時間反応させた。

（7）反応後、ペプセットのピンを取り出し、PBSで10分間3回振盪洗浄した。

（8）新しい96ウェルプレートに下記組成の基質液を100 μ l/ウェル分注し、さらにペプセットのピンを該プレートの各ウェルに入れ、室温で20分間反応させた。

基質液の組成：

OPD 0.4mg/ml、30%H₂O₂ 0.4 μ l/ml、0.1Mクエ

ン酸リン酸緩衝液 (pH 5.1)

(9) プレートからペプセットのピンを取り出した後、2 NのH₂SO₄を各ウェルに50 μ l添加して反応を停止した。

(10) このプレートの各ウェルの液の吸光度をプレートリーダー (バイオラッド社製) で測定した。

(11) この結果、NOK 1及びNOK 4のハイブリドーマの培養上清については、LYFVYSKVVYFRGQSC、

SKVVYFRGQSCNNLPL及びRGQSCNNLPLSHKVY

(FasリガンドのN末端から188~202番目、193~207番目、198~212番目)、NOK 2のハイブリドーマの培養上清については、YPQDLVMMEGKMMSY、VMMEGKMMSYCTTGQ及びKMMSYCTTGQMWARS (FasリガンドのN末端から218~232番目、223~237番目、228~242番目) のペプチドを固定したピンを入れたウェルで、ピンに固定したペプチドに結合したHRPによる酵素反応による色の変化がみられた。すなわち、NOK 1及びNOK 4のハイブリドーマが産生する抗Fasリガンド抗体は、FasリガンドのLYFVYSKVVYFRGQSCNNLPLSHKVYの領域を認識し、NOK 2のハイブリドーマが産生する抗Fasリガンド抗体は、FasリガンドのYPQDLVMMEGKMMSYCTTGQMWARSの領域を認識することがわかった。

実施例 6 に記載した変異Fasリガンドを用いた各抗Fasリガンド抗体の認識領域の解析の結果に鑑みれば、今回反応が観られた合成ペプチドの配列の大部分は、上記結果で示された各抗Fasリガンド抗体の認識領域に含まれていることがわかる。このことから、上記領域が抗原認識・結合に重要

な役割を演ずるアミノ酸を含んでいることが改めて示された。

実施例 8

(F a s リガンドのモデリング)

実施例 6 で同定した抗 F a s リガンド抗体の結合領域が F a s リガンド上のどこに位置するのかを確認する目的で F a s リガンドのモデリングを行った。F a s リガンドは、TNF α 及び TNF β と同じ TNF ファミリーに属しており、TNF と同様に三量体を形成していると考えられている (マニエル (Manuel C. P.) ら、Molecular Immunology, vol. 32 (10), p. 761-772, 1996)。そこで、F a s リガンド三量体のモデルを TNF を鋳型にコンピュータを用いた分子モデリング法により構築し、抗 F a s リガンド抗体と変異 F a s リガンド分子の結合実験の結果から確認されたアポトーシス抑制活性に重要な領域が、F a s リガンド分子上のどこに位置するか検討することにした。

F a s リガンド三量体のモデリングを行なうにあたっては、まず、F a s リガンドモノマー (単量体) のモデリングを実行した。具体的には、F a s リガンドと相同性が高いことが知られている TNF α 及び TNF β の三次元構造を鋳型として利用し、シリコングラフィックス上で起動するモデリングソフトウェアである Modeler (モレキュラー・シミュレーションズ (Molecular Simulations Inc.) 社製) を利用して行なった。まず、F a s リガンドの細胞外領域のアミノ酸配列と TNF α 及び TNF β のアミノ酸配列を図 21 に示すようにアライメントし、Modeler に入力した。また、鋳型としてはブルックヘーブン・プロテイン・データバンク (Brookhaven Protein Data Bank) (PDB) から TNF α (PDB ID: 1TNF) 及び TNF β (PDB ID: 1TNR) の座標データを入力した。PDB

ID: 1TNFは、TNF α の三量体の結晶構造のデータであり、PDB ID: 1TNRは、TNF β とTNFレセプター55の複合体の結晶構造のデータであるので、各々より、TNF α モノマー及びTNF β モノマーのデータのみを引用した。Modelerの使用説明書に従って10個のモデルが得られるように条件を設定し、モデリングを行なった。その結果、エネルギー最小化計算後のエネルギーと確率密度関数(PDF; Probability Density Function)と全原子の平均二乗偏差の平方根(RMS; Root Mean Square) 値の低いモデルNo. 3をFasリガンドモデルとして選択した。

次に、このようにして得られたFasリガンドモノマーのモデルを基に、Fasリガンド三量体の構築を行なった。具体的には、シリコングラフィックス上で起動するソフトウェアであるQUANTA/CHARMm (モレキュラー・シミュレーションズ (Molecular Simulations) 社製) を用いて、上記TNF α の三量体であるPDB ID: 1TNFの原子座標に、前述のFasリガンドモノマーのモデルを、TNFモノマーの各々のセグメントに重ね合わせ (スーパーインポーズ) した後、不良結合 (Bad Contact) を修正し、エネルギーの最少化計算を行なって、Fasリガンド三量体モデルを構築した (三量体を形成するモノマーを、それぞれFasリガンドA分子、B分子、C分子或いはAセグメント、Bセグメント、Cセグメントと呼称する)。その原子座標データ (PDBフォーマット) を表1に示す。

表 1

F a s リガンド高次構造の原子座標

アミノ酸

	原子種	残基	#	X	Y	Z	OCC	B
ATOM	1 N	ARG A	1	-1.389	71.752	-6.218	1.00	5.73
ATOM	2 CA	ARG A	1	-1.823	72.707	-5.191	1.00	5.73
ATOM	3 C	ARG A	1	-0.735	72.796	-4.140	1.00	5.73
ATOM	4 O	ARG A	1	0.417	72.930	-4.523	1.00	5.73
ATOM	5 CB	ARG A	1	-3.207	72.348	-4.642	1.00	5.73
ATOM	6 CG	ARG A	1	-4.345	72.778	-5.564	1.00	5.73
ATOM	7 CD	ARG A	1	-5.708	72.545	-4.915	1.00	5.73
ATOM	8 NE	ARG A	1	-6.787	72.989	-5.795	1.00	5.73
ATOM	9 CZ	ARG A	1	-7.819	72.166	-6.086	1.00	5.73
ATOM	10 NH1	ARG A	1	-8.790	72.608	-6.883	1.00	5.73
ATOM	11 NH2	ARG A	1	-7.865	70.928	-5.587	1.00	5.73
ATOM	12 1H	ARG A	1	-2.006	71.784	-7.053	1.00	20.00
ATOM	13 2H	ARG A	1	-0.414	72.022	-6.470	1.00	20.00
ATOM	14 3H	ARG A	1	-1.374	70.790	-5.820	1.00	20.00
ATOM	15 HE	ARG A	1	-6.744	73.925	-6.147	1.00	20.00
ATOM	16 1HH1	ARG A	1	-9.573	72.032	-7.119	1.00	20.00
ATOM	17 2HH1	ARG A	1	-8.753	73.531	-7.268	1.00	20.00
ATOM	18 1HH2	ARG A	1	-8.635	70.316	-5.767	1.00	20.00
ATOM	19 2HH2	ARG A	1	-7.118	70.572	-5.022	1.00	20.00
ATOM	20 N	LYS A	2	-1.115	72.708	-2.849	1.00	19.49

78

ATOM	21	CA	LYS A	2	-0.107	72.844	-1.798	1.00	19.49
ATOM	22	C	LYS A	2	0.758	71.626	-1.728	1.00	19.49
ATOM	23	O	LYS A	2	0.263	70.508	-1.652	1.00	19.49
ATOM	24	CB	LYS A	2	-0.703	73.023	-0.403	1.00	19.49
ATOM	25	CG	LYS A	2	-1.476	74.314	-0.180	1.00	19.49
ATOM	26	CD	LYS A	2	-2.836	74.287	-0.849	1.00	19.49
ATOM	27	CE	LYS A	2	-3.607	75.534	-0.513	1.00	19.49
ATOM	28	NZ	LYS A	2	-3.410	76.656	-1.439	1.00	19.49
ATOM	29	H	LYS A	2	-2.031	72.441	-2.559	1.00	20.00
ATOM	30	1HZ	LYS A	2	-4.257	77.263	-1.299	1.00	20.00
ATOM	31	2HZ	LYS A	2	-2.532	77.166	-1.216	1.00	20.00
ATOM	32	3HZ	LYS A	2	-3.404	76.329	-2.424	1.00	20.00
ATOM	33	N	VAL A	3	2.059	71.908	-1.797	1.00	4.59
ATOM	34	CA	VAL A	3	3.037	70.833	-1.778	1.00	4.59
ATOM	35	C	VAL A	3	4.182	71.303	-0.907	1.00	4.59
ATOM	36	O	VAL A	3	4.460	72.496	-0.816	1.00	4.59
ATOM	37	CB	VAL A	3	3.496	70.493	-3.215	1.00	4.59
ATOM	38	CG1	VAL A	3	4.575	69.408	-3.278	1.00	4.59
ATOM	39	CG2	VAL A	3	2.311	70.071	-4.087	1.00	4.59
ATOM	40	H	VAL A	3	2.389	72.853	-1.800	1.00	20.00
ATOM	41	N	ALA A	4	4.801	70.306	-0.271	1.00	5.22
ATOM	42	CA	ALA A	4	6.025	70.518	0.478	1.00	5.22
ATOM	43	C	ALA A	4	6.854	69.270	0.324	1.00	5.22
ATOM	44	O	ALA A	4	6.323	68.166	0.274	1.00	5.22

79

ATOM	45	CB	ALA	A	4	5.723	70.722	1.963	1.00	5.22
ATOM	46	H	ALA	A	4	4.466	69.365	-0.377	1.00	20.00
ATOM	47	N	HIS	A	5	8.165	69.492	0.259	1.00	4.76
ATOM	48	CA	HIS	A	5	9.087	68.363	0.340	1.00	4.76
ATOM	49	C	HIS	A	5	10.319	68.911	0.995	1.00	4.76
ATOM	50	O	HIS	A	5	10.920	69.784	0.402	1.00	4.76
ATOM	51	CB	HIS	A	5	9.444	67.835	-1.057	1.00	4.76
ATOM	52	CG	HIS	A	5	10.391	66.663	-0.935	1.00	4.76
ATOM	53	ND1	HIS	A	5	9.969	65.394	-0.856	1.00	4.76
ATOM	54	CD2	HIS	A	5	11.788	66.678	-0.853	1.00	4.76
ATOM	55	CE1	HIS	A	5	11.082	64.614	-0.722	1.00	4.76
ATOM	56	NE2	HIS	A	5	12.201	65.396	-0.719	1.00	4.76
ATOM	57	H	HIS	A	5	8.515	70.432	0.202	1.00	20.00
ATOM	58	HD1	HIS	A	5	9.032	65.102	-0.893	1.00	20.00
ATOM	59	N	LEU	A	6	10.630	68.419	2.199	1.00	6.04
ATOM	60	CA	LEU	A	6	11.725	68.990	2.981	1.00	6.04
ATOM	61	C	LEU	A	6	12.794	67.980	3.272	1.00	6.04
ATOM	62	O	LEU	A	6	12.501	66.802	3.412	1.00	6.04
ATOM	63	CB	LEU	A	6	11.244	69.442	4.348	1.00	6.04
ATOM	64	CG	LEU	A	6	10.107	70.438	4.321	1.00	6.04
ATOM	65	CD1	LEU	A	6	9.730	70.798	5.745	1.00	6.04
ATOM	66	CD2	LEU	A	6	10.447	71.671	3.495	1.00	6.04
ATOM	67	H	LEU	A	6	10.081	67.684	2.590	1.00	20.00
ATOM	68	N	THR	A	7	14.024	68.489	3.408	1.00	3.03

80

ATOM	69	CA	THR A	7	15.080	67.561	3.795	1.00	3.03
ATOM	70	C	THR A	7	15.620	67.841	5.183	1.00	3.03
ATOM	71	O	THR A	7	15.443	68.922	5.735	1.00	3.03
ATOM	72	CB	THR A	7	16.190	67.576	2.745	1.00	3.03
ATOM	73	OG1	THR A	7	16.533	68.925	2.406	1.00	3.03
ATOM	74	CG2	THR A	7	15.777	66.803	1.489	1.00	3.03
ATOM	75	H	THR A	7	14.229	69.466	3.302	1.00	20.00
ATOM	76	HG1	THR A	7	17.405	68.899	2.033	1.00	20.00
ATOM	77	N	GLY A	8	16.265	66.799	5.735	1.00	3.29
ATOM	78	CA	GLY A	8	16.871	66.977	7.054	1.00	3.29
ATOM	79	C	GLY A	8	18.225	67.663	7.023	1.00	3.29
ATOM	80	O	GLY A	8	19.042	67.442	6.137	1.00	3.29
ATOM	81	H	GLY A	8	16.315	65.930	5.237	1.00	20.00
ATOM	82	N	LYS A	9	18.437	68.502	8.052	1.00	6.71
ATOM	83	CA	LYS A	9	19.711	69.220	8.111	1.00	6.71
ATOM	84	C	LYS A	9	20.941	68.381	8.395	1.00	6.71
ATOM	85	O	LYS A	9	21.247	68.035	9.530	1.00	6.71
ATOM	86	CB	LYS A	9	19.686	70.355	9.130	1.00	6.71
ATOM	87	CG	LYS A	9	18.723	71.483	8.796	1.00	6.71
ATOM	88	CD	LYS A	9	18.966	72.700	9.685	1.00	6.71
ATOM	89	CE	LYS A	9	18.067	73.876	9.307	1.00	6.71
ATOM	90	NZ	LYS A	9	18.085	74.872	10.386	1.00	6.71
ATOM	91	H	LYS A	9	17.702	68.659	8.715	1.00	20.00
ATOM	92	1HZ	LYS A	9	17.311	75.551	10.252	1.00	20.00

81

ATOM	93	2HZ	LYS	A	9	17.856	74.397	11.295	1.00	20.00
ATOM	94	3HZ	LYS	A	9	19.002	75.344	10.467	1.00	20.00
ATOM	95	N	SER	A	10	21.685	68.152	7.300	1.00	13.61
ATOM	96	CA	SER	A	10	23.041	67.594	7.392	1.00	13.61
ATOM	97	C	SER	A	10	23.911	68.121	8.519	1.00	13.61
ATOM	98	O	SER	A	10	24.481	67.396	9.326	1.00	13.61
ATOM	99	CB	SER	A	10	23.781	67.790	6.072	1.00	13.61
ATOM	100	OG	SER	A	10	22.916	67.441	4.994	1.00	13.61
ATOM	101	H	SER	A	10	21.215	68.222	6.416	1.00	20.00
ATOM	102	HG	SER	A	10	23.463	67.394	4.221	1.00	20.00
ATOM	103	N	ASN	A	11	23.994	69.458	8.546	1.00	8.64
ATOM	104	CA	ASN	A	11	24.685	70.004	9.707	1.00	8.64
ATOM	105	C	ASN	A	11	23.743	70.544	10.757	1.00	8.64
ATOM	106	O	ASN	A	11	23.681	71.729	11.057	1.00	8.64
ATOM	107	CB	ASN	A	11	25.790	70.991	9.310	1.00	8.64
ATOM	108	CG	ASN	A	11	27.028	70.293	8.740	1.00	8.64
ATOM	109	OD1	ASN	A	11	27.932	70.940	8.230	1.00	8.64
ATOM	110	ND2	ASN	A	11	27.071	68.952	8.839	1.00	8.64
ATOM	111	H	ASN	A	11	23.538	70.027	7.862	1.00	20.00
ATOM	112	1HD2	ASN	A	11	26.361	68.361	9.233	1.00	20.00
ATOM	113	2HD2	ASN	A	11	27.896	68.522	8.476	1.00	20.00
ATOM	114	N	SER	A	12	23.018	69.574	11.324	1.00	14.76
ATOM	115	CA	SER	A	12	22.324	69.884	12.564	1.00	14.76
ATOM	116	C	SER	A	12	23.000	69.149	13.696	1.00	14.76

82

ATOM	117	O	SER A	12	23.766	68.217	13.483	1.00	14.76
ATOM	118	CB	SER A	12	20.841	69.520	12.478	1.00	14.76
ATOM	119	OG	SER A	12	20.117	70.231	13.487	1.00	14.76
ATOM	120	H	SER A	12	23.078	68.625	11.004	1.00	20.00
ATOM	121	HG	SER A	12	19.207	70.232	13.210	1.00	20.00
ATOM	122	N	ARG A	13	22.710	69.622	14.916	1.00	14.62
ATOM	123	CA	ARG A	13	23.259	68.873	16.045	1.00	14.62
ATOM	124	C	ARG A	13	22.596	67.516	16.200	1.00	14.62
ATOM	125	O	ARG A	13	21.487	67.300	15.738	1.00	14.62
ATOM	126	CB	ARG A	13	23.140	69.684	17.336	1.00	14.62
ATOM	127	CG	ARG A	13	23.873	71.022	17.256	1.00	14.62
ATOM	128	CD	ARG A	13	23.890	71.764	18.596	1.00	14.62
ATOM	129	NE	ARG A	13	24.741	72.954	18.530	1.00	14.62
ATOM	130	CZ	ARG A	13	26.079	72.866	18.718	1.00	14.62
ATOM	131	NH1	ARG A	13	26.832	73.955	18.580	1.00	14.62
ATOM	132	NH2	ARG A	13	26.647	71.703	19.037	1.00	14.62
ATOM	133	H	ARG A	13	21.993	70.317	14.993	1.00	20.00
ATOM	134	HE	ARG A	13	24.299	73.819	18.289	1.00	20.00
ATOM	135	1HH1	ARG A	13	27.824	73.921	18.702	1.00	20.00
ATOM	136	2HH1	ARG A	13	26.415	74.834	18.348	1.00	20.00
ATOM	137	1HH2	ARG A	13	27.634	71.610	19.161	1.00	20.00
ATOM	138	2HH2	ARG A	13	26.077	70.890	19.157	1.00	20.00
ATOM	139	N	SER A	14	23.304	66.613	16.896	1.00	5.58
ATOM	140	CA	SER A	14	22.754	65.263	17.042	1.00	5.58

83

ATOM	141	C	SER A	14	21.436	65.109	17.792	1.00	5.58
ATOM	142	O	SER A	14	20.787	64.074	17.725	1.00	5.58
ATOM	143	CB	SER A	14	23.817	64.357	17.654	1.00	5.58
ATOM	144	OG	SER A	14	25.103	64.770	17.172	1.00	5.58
ATOM	145	H	SER A	14	24.270	66.737	17.123	1.00	20.00
ATOM	146	HG	SER A	14	25.612	63.974	17.078	1.00	20.00
ATOM	147	N	MET A	15	21.074	66.181	18.524	1.00	11.01
ATOM	148	CA	MET A	15	19.750	66.148	19.147	1.00	11.01
ATOM	149	C	MET A	15	18.545	66.382	18.225	1.00	11.01
ATOM	150	O	MET A	15	17.669	65.533	18.172	1.00	11.01
ATOM	151	CB	MET A	15	19.685	67.011	20.420	1.00	11.01
ATOM	152	CG	MET A	15	20.747	66.686	21.473	1.00	11.01
ATOM	153	SD	MET A	15	20.601	67.740	22.927	1.00	11.01
ATOM	154	CE	MET A	15	18.959	67.225	23.457	1.00	11.01
ATOM	155	H	MET A	15	21.654	66.991	18.538	1.00	20.00
ATOM	156	N	PRO A	16	18.467	67.542	17.508	1.00	6.76
ATOM	157	CA	PRO A	16	17.278	67.737	16.668	1.00	6.76
ATOM	158	C	PRO A	16	17.336	67.088	15.288	1.00	6.76
ATOM	159	O	PRO A	16	18.366	66.988	14.636	1.00	6.76
ATOM	160	CB	PRO A	16	17.205	69.262	16.583	1.00	6.76
ATOM	161	CG	PRO A	16	18.666	69.706	16.546	1.00	6.76
ATOM	162	CD	PRO A	16	19.336	68.721	17.496	1.00	6.76
ATOM	163	N	LEU A	17	16.124	66.718	14.845	1.00	6.37
ATOM	164	CA	LEU A	17	15.919	66.590	13.404	1.00	6.37

ATOM	165	C	LEU A	17	15.330	67.895	12.927	1.00	6.37
ATOM	166	O	LEU A	17	14.283	68.315	13.399	1.00	6.37
ATOM	167	CB	LEU A	17	14.948	65.447	13.094	1.00	6.37
ATOM	168	CG	LEU A	17	14.792	65.085	11.612	1.00	6.37
ATOM	169	CD1	LEU A	17	16.115	64.679	10.956	1.00	6.37
ATOM	170	CD2	LEU A	17	13.719	64.012	11.424	1.00	6.37
ATOM	171	H	LEU A	17	15.332	66.774	15.449	1.00	20.00
ATOM	172	N	GLU A	18	16.051	68.537	12.005	1.00	14.08
ATOM	173	CA	GLU A	18	15.485	69.803	11.562	1.00	14.08
ATOM	174	C	GLU A	18	15.250	69.762	10.073	1.00	14.08
ATOM	175	O	GLU A	18	15.974	69.085	9.353	1.00	14.08
ATOM	176	CB	GLU A	18	16.398	70.960	11.964	1.00	14.08
ATOM	177	CG	GLU A	18	15.640	72.251	12.305	1.00	14.08
ATOM	178	CD	GLU A	18	16.589	73.436	12.387	1.00	14.08
ATOM	179	OE1	GLU A	18	17.778	73.270	12.652	1.00	14.08
ATOM	180	OE2	GLU A	18	16.177	74.559	12.109	1.00	14.08
ATOM	181	H	GLU A	18	16.873	68.153	11.585	1.00	20.00
ATOM	182	N	TRP A	19	14.198	70.475	9.654	1.00	6.20
ATOM	183	CA	TRP A	19	13.914	70.460	8.224	1.00	6.20
ATOM	184	C	TRP A	19	14.463	71.678	7.511	1.00	6.20
ATOM	185	O	TRP A	19	14.779	72.689	8.129	1.00	6.20
ATOM	186	CB	TRP A	19	12.411	70.326	7.984	1.00	6.20
ATOM	187	CG	TRP A	19	11.882	69.013	8.517	1.00	6.20
ATOM	188	CD1	TRP A	19	10.955	68.849	9.558	1.00	6.20

85

ATOM	189	CD2	TRP	A	19	12.215	67.672	8.093	1.00	6.20
ATOM	190	NE1	TRP	A	19	10.707	67.532	9.795	1.00	6.20
ATOM	191	CE2	TRP	A	19	11.460	66.767	8.913	1.00	6.20
ATOM	192	CE3	TRP	A	19	13.072	67.161	7.097	1.00	6.20
ATOM	193	CZ2	TRP	A	19	11.597	65.374	8.732	1.00	6.20
ATOM	194	CZ3	TRP	A	19	13.198	65.767	6.923	1.00	6.20
ATOM	195	CH2	TRP	A	19	12.464	64.877	7.736	1.00	6.20
ATOM	196	H	TRP	A	19	13.691	71.069	10.277	1.00	20.00
ATOM	197	HE1	TRP	A	19	10.109	67.179	10.486	1.00	20.00
ATOM	198	N	GLU	A	20	14.553	71.530	6.181	1.00	5.13
ATOM	199	CA	GLU	A	20	15.101	72.623	5.385	1.00	5.13
ATOM	200	C	GLU	A	20	14.370	72.847	4.082	1.00	5.13
ATOM	201	O	GLU	A	20	13.839	71.906	3.505	1.00	5.13
ATOM	202	CB	GLU	A	20	16.573	72.359	5.094	1.00	5.13
ATOM	203	CG	GLU	A	20	17.460	73.452	5.688	1.00	5.13
ATOM	204	CD	GLU	A	20	18.919	73.191	5.367	1.00	5.13
ATOM	205	OE1	GLU	A	20	19.233	72.953	4.202	1.00	5.13
ATOM	206	OE2	GLU	A	20	19.741	73.238	6.281	1.00	5.13
ATOM	207	H	GLU	A	20	14.410	70.630	5.764	1.00	20.00
ATOM	208	N	ASP	A	21	14.415	74.133	3.664	1.00	13.73
ATOM	209	CA	ASP	A	21	13.739	74.576	2.440	1.00	13.73
ATOM	210	C	ASP	A	21	14.628	74.779	1.224	1.00	13.73
ATOM	211	O	ASP	A	21	14.264	74.520	0.083	1.00	13.73
ATOM	212	CB	ASP	A	21	12.921	75.854	2.658	1.00	13.73

ATOM	213	CG	ASP	A	21	12.016	75.767	3.873	1.00	13.73
ATOM	214	OD1	ASP	A	21	11.748	76.809	4.465	1.00	13.73
ATOM	215	OD2	ASP	A	21	11.587	74.672	4.233	1.00	13.73
ATOM	216	H	ASP	A	21	14.787	74.814	4.289	1.00	20.00
ATOM	217	N	THR	A	22	15.840	75.265	1.494	1.00	11.65
ATOM	218	CA	THR	A	22	16.637	75.591	0.315	1.00	11.65
ATOM	219	C	THR	A	22	17.551	74.473	-0.160	1.00	11.65
ATOM	220	O	THR	A	22	18.772	74.519	-0.079	1.00	11.65
ATOM	221	CB	THR	A	22	17.345	76.931	0.534	1.00	11.65
ATOM	222	OG1	THR	A	22	16.385	77.868	1.043	1.00	11.65
ATOM	223	CG2	THR	A	22	17.992	77.488	-0.740	1.00	11.65
ATOM	224	H	THR	A	22	16.146	75.452	2.424	1.00	20.00
ATOM	225	HG1	THR	A	22	16.826	78.699	1.148	1.00	20.00
ATOM	226	N	TYR	A	23	16.867	73.447	-0.685	1.00	6.57
ATOM	227	CA	TYR	A	23	17.600	72.318	-1.247	1.00	6.57
ATOM	228	C	TYR	A	23	17.037	71.987	-2.616	1.00	6.57
ATOM	229	O	TYR	A	23	15.911	72.348	-2.931	1.00	6.57
ATOM	230	CB	TYR	A	23	17.557	71.133	-0.264	1.00	6.57
ATOM	231	CG	TYR	A	23	18.370	69.948	-0.741	1.00	6.57
ATOM	232	CD1	TYR	A	23	17.700	68.824	-1.269	1.00	6.57
ATOM	233	CD2	TYR	A	23	19.776	70.002	-0.652	1.00	6.57
ATOM	234	CE1	TYR	A	23	18.456	67.738	-1.741	1.00	6.57
ATOM	235	CE2	TYR	A	23	20.532	68.913	-1.117	1.00	6.57
ATOM	236	CZ	TYR	A	23	19.862	67.799	-1.664	1.00	6.57

87

ATOM	237	OH	TYR A	23	20.596	66.735	-2.145	1.00	6.57
ATOM	238	H	TYR A	23	15.866	73.514	-0.747	1.00	20.00
ATOM	239	HH	TYR A	23	21.504	66.817	-1.884	1.00	20.00
ATOM	240	N	GLY A	24	17.882	71.296	-3.413	1.00	5.63
ATOM	241	CA	GLY A	24	17.582	70.981	-4.814	1.00	5.63
ATOM	242	C	GLY A	24	16.127	70.704	-5.132	1.00	5.63
ATOM	243	O	GLY A	24	15.478	71.429	-5.877	1.00	5.63
ATOM	244	H	GLY A	24	18.771	71.050	-3.033	1.00	20.00
ATOM	245	N	ILE A	25	15.625	69.623	-4.516	1.00	5.38
ATOM	246	CA	ILE A	25	14.180	69.558	-4.660	1.00	5.38
ATOM	247	C	ILE A	25	13.430	69.623	-3.353	1.00	5.38
ATOM	248	O	ILE A	25	12.788	68.690	-2.892	1.00	5.38
ATOM	249	CB	ILE A	25	13.710	68.418	-5.561	1.00	5.38
ATOM	250	CG1	ILE A	25	14.683	68.204	-6.729	1.00	5.38
ATOM	251	CG2	ILE A	25	12.320	68.814	-6.063	1.00	5.38
ATOM	252	CD1	ILE A	25	14.563	66.862	-7.442	1.00	5.38
ATOM	253	H	ILE A	25	16.152	68.987	-3.950	1.00	20.00
ATOM	254	N	VAL A	26	13.545	70.828	-2.791	1.00	4.68
ATOM	255	CA	VAL A	26	12.714	71.139	-1.645	1.00	4.68
ATOM	256	C	VAL A	26	11.801	72.307	-1.948	1.00	4.68
ATOM	257	O	VAL A	26	12.200	73.343	-2.466	1.00	4.68
ATOM	258	CB	VAL A	26	13.583	71.364	-0.411	1.00	4.68
ATOM	259	CG1	VAL A	26	12.770	71.947	0.726	1.00	4.68
ATOM	260	CG2	VAL A	26	14.214	70.049	0.040	1.00	4.68

88

ATOM	261	H	VAL A	26	14.148	71.536	-3.170	1.00	20.00
ATOM	262	N	LEU A	27	10.517	72.036	-1.668	1.00	5.09
ATOM	263	CA	LEU A	27	9.501	72.981	-2.119	1.00	5.09
ATOM	264	C	LEU A	27	8.486	73.335	-1.082	1.00	5.09
ATOM	265	O	LEU A	27	8.301	72.647	-0.082	1.00	5.09
ATOM	266	CB	LEU A	27	8.710	72.440	-3.294	1.00	5.09
ATOM	267	CG	LEU A	27	9.651	71.772	-4.264	1.00	5.09
ATOM	268	CD1	LEU A	27	9.013	70.489	-4.783	1.00	5.09
ATOM	269	CD2	LEU A	27	10.301	72.777	-5.224	1.00	5.09
ATOM	270	H	LEU A	27	10.302	71.172	-1.210	1.00	20.00
ATOM	271	N	LEU A	28	7.815	74.434	-1.464	1.00	7.30
ATOM	272	CA	LEU A	28	6.781	75.058	-0.666	1.00	7.30
ATOM	273	C	LEU A	28	5.743	75.691	-1.577	1.00	7.30
ATOM	274	O	LEU A	28	6.092	76.467	-2.457	1.00	7.30
ATOM	275	CB	LEU A	28	7.456	76.136	0.181	1.00	7.30
ATOM	276	CG	LEU A	28	6.478	76.882	1.074	1.00	7.30
ATOM	277	CD1	LEU A	28	5.697	75.875	1.898	1.00	7.30
ATOM	278	CD2	LEU A	28	7.142	77.965	1.922	1.00	7.30
ATOM	279	H	LEU A	28	8.075	74.917	-2.301	1.00	20.00
ATOM	280	N	SER A	29	4.472	75.373	-1.280	1.00	16.57
ATOM	281	CA	SER A	29	3.392	76.107	-1.940	1.00	16.57
ATOM	282	C	SER A	29	2.221	76.367	-1.012	1.00	16.57
ATOM	283	O	SER A	29	1.327	75.543	-0.888	1.00	16.57
ATOM	284	CB	SER A	29	2.894	75.353	-3.178	1.00	16.57

89

ATOM	285	OG	SER A	29	3.993	75.008	-4.023	1.00	16.57
ATOM	286	H	SER A	29	4.316	74.571	-0.697	1.00	20.00
ATOM	287	HG	SER A	29	3.640	74.527	-4.758	1.00	20.00
ATOM	288	N	GLY A	30	2.248	77.534	-0.342	1.00	4.20
ATOM	289	CA	GLY A	30	1.116	77.838	0.544	1.00	4.20
ATOM	290	C	GLY A	30	1.203	77.273	1.958	1.00	4.20
ATOM	291	O	GLY A	30	0.622	77.781	2.906	1.00	4.20
ATOM	292	H	GLY A	30	3.028	78.156	-0.418	1.00	20.00
ATOM	293	N	VAL A	31	1.980	76.187	2.068	1.00	3.10
ATOM	294	CA	VAL A	31	2.296	75.687	3.406	1.00	3.10
ATOM	295	C	VAL A	31	3.237	76.702	4.061	1.00	3.10
ATOM	296	O	VAL A	31	3.778	77.570	3.384	1.00	3.10
ATOM	297	CB	VAL A	31	2.908	74.273	3.233	1.00	3.10
ATOM	298	CG1	VAL A	31	3.349	73.565	4.517	1.00	3.10
ATOM	299	CG2	VAL A	31	1.948	73.386	2.437	1.00	3.10
ATOM	300	H	VAL A	31	2.496	75.876	1.275	1.00	20.00
ATOM	301	N	LYS A	32	3.419	76.589	5.377	1.00	18.46
ATOM	302	CA	LYS A	32	4.512	77.387	5.919	1.00	18.46
ATOM	303	C	LYS A	32	5.317	76.556	6.881	1.00	18.46
ATOM	304	O	LYS A	32	4.778	75.698	7.565	1.00	18.46
ATOM	305	CB	LYS A	32	3.975	78.664	6.573	1.00	18.46
ATOM	306	CG	LYS A	32	5.064	79.664	6.979	1.00	18.46
ATOM	307	CD	LYS A	32	4.486	80.949	7.559	1.00	18.46
ATOM	308	CE	LYS A	32	3.612	80.698	8.786	1.00	18.46

90

ATOM	309	NZ	LYS A	32	3.014	81.976	9.189	1.00	18.46
ATOM	310	H	LYS A	32	2.890	75.938	5.925	1.00	20.00
ATOM	311	1HZ	LYS A	32	2.376	81.823	9.995	1.00	20.00
ATOM	312	2HZ	LYS A	32	3.769	82.643	9.447	1.00	20.00
ATOM	313	3HZ	LYS A	32	2.473	82.359	8.387	1.00	20.00
ATOM	314	N	TYR A	33	6.623	76.837	6.903	1.00	6.60
ATOM	315	CA	TYR A	33	7.411	76.135	7.906	1.00	6.60
ATOM	316	C	TYR A	33	7.557	76.987	9.133	1.00	6.60
ATOM	317	O	TYR A	33	7.743	78.196	9.059	1.00	6.60
ATOM	318	CB	TYR A	33	8.765	75.728	7.327	1.00	6.60
ATOM	319	CG	TYR A	33	8.503	75.070	5.997	1.00	6.60
ATOM	320	CD1	TYR A	33	8.852	75.754	4.819	1.00	6.60
ATOM	321	CD2	TYR A	33	7.878	73.810	5.974	1.00	6.60
ATOM	322	CE1	TYR A	33	8.566	75.159	3.581	1.00	6.60
ATOM	323	CE2	TYR A	33	7.555	73.235	4.739	1.00	6.60
ATOM	324	CZ	TYR A	33	7.901	73.918	3.562	1.00	6.60
ATOM	325	OH	TYR A	33	7.546	73.347	2.360	1.00	6.60
ATOM	326	H	TYR A	33	7.036	77.555	6.344	1.00	20.00
ATOM	327	HH	TYR A	33	8.135	72.630	2.144	1.00	20.00
ATOM	328	N	LYS A	34	7.421	76.307	10.272	1.00	11.73
ATOM	329	CA	LYS A	34	7.606	77.087	11.484	1.00	11.73
ATOM	330	C	LYS A	34	8.708	76.511	12.360	1.00	11.73
ATOM	331	O	LYS A	34	9.847	76.398	11.928	1.00	11.73
ATOM	332	CB	LYS A	34	6.245	77.314	12.154	1.00	11.73

91

ATOM	333	CG	LYS	A	34	6.241	78.556	13.045	1.00	11.73
ATOM	334	CD	LYS	A	34	4.886	78.804	13.698	1.00	11.73
ATOM	335	CE	LYS	A	34	4.936	80.002	14.643	1.00	11.73
ATOM	336	NZ	LYS	A	34	3.589	80.254	15.171	1.00	11.73
ATOM	337	H	LYS	A	34	7.171	75.336	10.244	1.00	20.00
ATOM	338	1HZ	LYS	A	34	3.625	81.026	15.866	1.00	20.00
ATOM	339	2HZ	LYS	A	34	2.962	80.522	14.387	1.00	20.00
ATOM	340	3HZ	LYS	A	34	3.221	79.390	15.620	1.00	20.00
ATOM	341	N	LYS	A	35	8.357	76.118	13.597	1.00	6.70
ATOM	342	CA	LYS	A	35	9.396	75.517	14.429	1.00	6.70
ATOM	343	C	LYS	A	35	9.571	74.038	14.124	1.00	6.70
ATOM	344	O	LYS	A	35	9.171	73.168	14.883	1.00	6.70
ATOM	345	CB	LYS	A	35	9.069	75.758	15.904	1.00	6.70
ATOM	346	CG	LYS	A	35	8.944	77.244	16.255	1.00	6.70
ATOM	347	CD	LYS	A	35	8.458	77.457	17.690	1.00	6.70
ATOM	348	CE	LYS	A	35	8.340	78.933	18.071	1.00	6.70
ATOM	349	NZ	LYS	A	35	7.794	79.038	19.432	1.00	6.70
ATOM	350	H	LYS	A	35	7.414	76.121	13.921	1.00	20.00
ATOM	351	1HZ	LYS	A	35	7.760	80.036	19.723	1.00	20.00
ATOM	352	2HZ	LYS	A	35	6.837	78.632	19.456	1.00	20.00
ATOM	353	3HZ	LYS	A	35	8.404	78.508	20.088	1.00	20.00
ATOM	354	N	GLY	A	36	10.159	73.807	12.936	1.00	3.55
ATOM	355	CA	GLY	A	36	10.359	72.429	12.478	1.00	3.55
ATOM	356	C	GLY	A	36	9.086	71.673	12.118	1.00	3.55

92

ATOM	357	O	GLY A	36	9.016	70.453	12.190	1.00	3.55
ATOM	358	H	GLY A	36	10.443	74.595	12.382	1.00	20.00
ATOM	359	N	GLY A	37	8.072	72.461	11.724	1.00	4.03
ATOM	360	CA	GLY A	37	6.797	71.810	11.446	1.00	4.03
ATOM	361	C	GLY A	37	6.030	72.498	10.347	1.00	4.03
ATOM	362	O	GLY A	37	6.312	73.643	10.005	1.00	4.03
ATOM	363	H	GLY A	37	8.173	73.450	11.645	1.00	20.00
ATOM	364	N	LEU A	38	5.072	71.731	9.802	1.00	5.45
ATOM	365	CA	LEU A	38	4.345	72.259	8.648	1.00	5.45
ATOM	366	C	LEU A	38	3.006	72.827	9.040	1.00	5.45
ATOM	367	O	LEU A	38	2.233	72.175	9.723	1.00	5.45
ATOM	368	CB	LEU A	38	4.081	71.208	7.560	1.00	5.45
ATOM	369	CG	LEU A	38	5.222	70.280	7.134	1.00	5.45
ATOM	370	CD1	LEU A	38	4.986	69.731	5.731	1.00	5.45
ATOM	371	CD2	LEU A	38	6.603	70.906	7.206	1.00	5.45
ATOM	372	H	LEU A	38	4.872	70.831	10.201	1.00	20.00
ATOM	373	N	VAL A	39	2.762	74.052	8.560	1.00	2.74
ATOM	374	CA	VAL A	39	1.428	74.630	8.718	1.00	2.74
ATOM	375	C	VAL A	39	0.601	74.393	7.469	1.00	2.74
ATOM	376	O	VAL A	39	1.009	74.750	6.369	1.00	2.74
ATOM	377	CB	VAL A	39	1.511	76.139	8.992	1.00	2.74
ATOM	378	CG1	VAL A	39	0.146	76.704	9.401	1.00	2.74
ATOM	379	CG2	VAL A	39	2.595	76.487	10.013	1.00	2.74
ATOM	380	H	VAL A	39	3.474	74.512	8.029	1.00	20.00

93

ATOM	381	N	ILE A	40	-0.574	73.782	7.679	1.00	15.04
ATOM	382	CA	ILE A	40	-1.419	73.524	6.512	1.00	15.04
ATOM	383	C	ILE A	40	-2.281	74.721	6.119	1.00	15.04
ATOM	384	O	ILE A	40	-2.953	75.347	6.928	1.00	15.04
ATOM	385	CB	ILE A	40	-2.234	72.225	6.707	1.00	15.04
ATOM	386	CG1	ILE A	40	-1.310	71.002	6.665	1.00	15.04
ATOM	387	CG2	ILE A	40	-3.290	72.032	5.615	1.00	15.04
ATOM	388	CD1	ILE A	40	-0.602	70.638	7.970	1.00	15.04
ATOM	389	H	ILE A	40	-0.836	73.498	8.609	1.00	20.00
ATOM	390	N	ASN A	41	-2.205	75.014	4.808	1.00	16.19
ATOM	391	CA	ASN A	41	-2.949	76.147	4.249	1.00	16.19
ATOM	392	C	ASN A	41	-4.450	75.933	4.126	1.00	16.19
ATOM	393	O	ASN A	41	-5.246	76.807	4.443	1.00	16.19
ATOM	394	CB	ASN A	41	-2.364	76.513	2.878	1.00	16.19
ATOM	395	CG	ASN A	41	-2.784	77.887	2.355	1.00	16.19
ATOM	396	OD1	ASN A	41	-1.976	78.785	2.188	1.00	16.19
ATOM	397	ND2	ASN A	41	-4.069	78.015	2.001	1.00	16.19
ATOM	398	H	ASN A	41	-1.593	74.459	4.247	1.00	20.00
ATOM	399	1HD2	ASN A	41	-4.779	77.322	2.122	1.00	20.00
ATOM	400	2HD2	ASN A	41	-4.339	78.895	1.613	1.00	20.00
ATOM	401	N	GLU A	42	-4.813	74.765	3.577	1.00	4.33
ATOM	402	CA	GLU A	42	-6.216	74.615	3.193	1.00	4.33
ATOM	403	C	GLU A	42	-6.790	73.304	3.666	1.00	4.33
ATOM	404	O	GLU A	42	-6.080	72.368	4.002	1.00	4.33

ATOM	405	CB	GLU A	42	-6.372	74.715	1.672	1.00	4.33
ATOM	406	CG	GLU A	42	-6.946	76.041	1.145	1.00	4.33
ATOM	407	CD	GLU A	42	-6.707	76.142	-0.358	1.00	4.33
ATOM	408	OE1	GLU A	42	-7.088	75.222	-1.087	1.00	4.33
ATOM	409	OE2	GLU A	42	-6.089	77.124	-0.796	1.00	4.33
ATOM	410	H	GLU A	42	-4.191	73.991	3.448	1.00	20.00
ATOM	411	N	THR A	43	-8.124	73.268	3.644	1.00	2.66
ATOM	412	CA	THR A	43	-8.755	71.982	3.908	1.00	2.66
ATOM	413	C	THR A	43	-8.660	71.049	2.711	1.00	2.66
ATOM	414	O	THR A	43	-8.742	71.458	1.551	1.00	2.66
ATOM	415	CB	THR A	43	-10.204	72.229	4.338	1.00	2.66
ATOM	416	OG1	THR A	43	-10.229	73.269	5.322	1.00	2.66
ATOM	417	CG2	THR A	43	-10.915	70.980	4.869	1.00	2.66
ATOM	418	H	THR A	43	-8.675	74.077	3.444	1.00	20.00
ATOM	419	HG1	THR A	43	-11.124	73.328	5.631	1.00	20.00
ATOM	420	N	GLY A	44	-8.480	69.768	3.040	1.00	2.64
ATOM	421	CA	GLY A	44	-8.593	68.775	1.983	1.00	2.64
ATOM	422	C	GLY A	44	-7.723	67.583	2.265	1.00	2.64
ATOM	423	O	GLY A	44	-7.139	67.451	3.333	1.00	2.64
ATOM	424	H	GLY A	44	-8.285	69.503	3.991	1.00	20.00
ATOM	425	N	LEU A	45	-7.661	66.722	1.246	1.00	5.33
ATOM	426	CA	LEU A	45	-6.795	65.568	1.417	1.00	5.33
ATOM	427	C	LEU A	45	-5.362	65.899	1.116	1.00	5.33
ATOM	428	O	LEU A	45	-5.039	66.562	0.140	1.00	5.33

95

ATOM	429	CB	LEU A	45	-7.292	64.429	0.543	1.00	5.33
ATOM	430	CG	LEU A	45	-8.661	63.988	1.046	1.00	5.33
ATOM	431	CD1	LEU A	45	-9.547	63.464	-0.073	1.00	5.33
ATOM	432	CD2	LEU A	45	-8.540	63.031	2.227	1.00	5.33
ATOM	433	H	LEU A	45	-8.096	66.902	0.366	1.00	20.00
ATOM	434	N	TYR A	46	-4.524	65.406	2.019	1.00	3.53
ATOM	435	CA	TYR A	46	-3.103	65.518	1.767	1.00	3.53
ATOM	436	C	TYR A	46	-2.514	64.135	1.830	1.00	3.53
ATOM	437	O	TYR A	46	-2.907	63.306	2.645	1.00	3.53
ATOM	438	CB	TYR A	46	-2.433	66.444	2.791	1.00	3.53
ATOM	439	CG	TYR A	46	-2.815	67.896	2.581	1.00	3.53
ATOM	440	CD1	TYR A	46	-4.070	68.372	3.021	1.00	3.53
ATOM	441	CD2	TYR A	46	-1.885	68.747	1.952	1.00	3.53
ATOM	442	CE1	TYR A	46	-4.405	69.722	2.821	1.00	3.53
ATOM	443	CE2	TYR A	46	-2.215	70.099	1.758	1.00	3.53
ATOM	444	CZ	TYR A	46	-3.471	70.571	2.191	1.00	3.53
ATOM	445	OH	TYR A	46	-3.784	71.902	1.985	1.00	3.53
ATOM	446	H	TYR A	46	-4.861	64.899	2.815	1.00	20.00
ATOM	447	HH	TYR A	46	-3.042	72.329	1.581	1.00	20.00
ATOM	448	N	PHE A	47	-1.551	63.930	0.930	1.00	3.38
ATOM	449	CA	PHE A	47	-0.687	62.782	1.134	1.00	3.38
ATOM	450	C	PHE A	47	0.524	63.235	1.911	1.00	3.38
ATOM	451	O	PHE A	47	1.216	64.183	1.553	1.00	3.38
ATOM	452	CB	PHE A	47	-0.319	62.144	-0.205	1.00	3.38

96

ATOM	453	CG	PHE	A	47	0.421	60.836	-0.024	1.00	3.38
ATOM	454	CD1	PHE	A	47	-0.317	59.645	0.143	1.00	3.38
ATOM	455	CD2	PHE	A	47	1.832	60.816	-0.043	1.00	3.38
ATOM	456	CE1	PHE	A	47	0.358	58.415	0.265	1.00	3.38
ATOM	457	CE2	PHE	A	47	2.511	59.588	0.078	1.00	3.38
ATOM	458	CZ	PHE	A	47	1.767	58.399	0.221	1.00	3.38
ATOM	459	H	PHE	A	47	-1.320	64.645	0.270	1.00	20.00
ATOM	460	N	VAL	A	48	0.684	62.519	3.024	1.00	2.79
ATOM	461	CA	VAL	A	48	1.767	62.784	3.956	1.00	2.79
ATOM	462	C	VAL	A	48	2.778	61.666	3.834	1.00	2.79
ATOM	463	O	VAL	A	48	2.439	60.507	4.037	1.00	2.79
ATOM	464	CB	VAL	A	48	1.176	62.831	5.373	1.00	2.79
ATOM	465	CG1	VAL	A	48	2.228	63.144	6.436	1.00	2.79
ATOM	466	CG2	VAL	A	48	-0.015	63.792	5.439	1.00	2.79
ATOM	467	H	VAL	A	48	0.048	61.766	3.206	1.00	20.00
ATOM	468	N	TYR	A	49	4.015	62.046	3.491	1.00	3.73
ATOM	469	CA	TYR	A	49	5.042	61.011	3.405	1.00	3.73
ATOM	470	C	TYR	A	49	6.315	61.442	4.090	1.00	3.73
ATOM	471	O	TYR	A	49	6.596	62.627	4.212	1.00	3.73
ATOM	472	CB	TYR	A	49	5.328	60.612	1.948	1.00	3.73
ATOM	473	CG	TYR	A	49	5.835	61.784	1.135	1.00	3.73
ATOM	474	CD1	TYR	A	49	7.218	62.059	1.114	1.00	3.73
ATOM	475	CD2	TYR	A	49	4.907	62.574	0.429	1.00	3.73
ATOM	476	CE1	TYR	A	49	7.681	63.168	0.391	1.00	3.73

97

ATOM	477	CE2	TYR	A	49	5.372	63.683	-0.293	1.00	3.73
ATOM	478	CZ	TYR	A	49	6.751	63.966	-0.301	1.00	3.73
ATOM	479	OH	TYR	A	49	7.215	65.056	-1.010	1.00	3.73
ATOM	480	H	TYR	A	49	4.241	63.009	3.317	1.00	20.00
ATOM	481	HH	TYR	A	49	6.524	65.714	-1.072	1.00	20.00
ATOM	482	N	SER	A	50	7.083	60.431	4.508	1.00	5.02
ATOM	483	CA	SER	A	50	8.379	60.756	5.091	1.00	5.02
ATOM	484	C	SER	A	50	9.300	59.563	5.031	1.00	5.02
ATOM	485	O	SER	A	50	8.854	58.421	5.057	1.00	5.02
ATOM	486	CB	SER	A	50	8.204	61.253	6.529	1.00	5.02
ATOM	487	OG	SER	A	50	9.478	61.518	7.119	1.00	5.02
ATOM	488	H	SER	A	50	6.782	59.477	4.413	1.00	20.00
ATOM	489	HG	SER	A	50	9.364	62.204	7.763	1.00	20.00
ATOM	490	N	LYS	A	51	10.598	59.871	4.945	1.00	6.04
ATOM	491	CA	LYS	A	51	11.558	58.783	5.032	1.00	6.04
ATOM	492	C	LYS	A	51	12.786	59.177	5.813	1.00	6.04
ATOM	493	O	LYS	A	51	13.278	60.293	5.706	1.00	6.04
ATOM	494	CB	LYS	A	51	11.932	58.249	3.649	1.00	6.04
ATOM	495	CG	LYS	A	51	12.407	56.810	3.790	1.00	6.04
ATOM	496	CD	LYS	A	51	12.622	56.035	2.507	1.00	6.04
ATOM	497	CE	LYS	A	51	12.870	54.579	2.891	1.00	6.04
ATOM	498	NZ	LYS	A	51	13.340	53.861	1.710	1.00	6.04
ATOM	499	H	LYS	A	51	10.889	60.831	4.975	1.00	20.00
ATOM	500	1HZ	LYS	A	51	13.415	52.845	1.891	1.00	20.00

98

ATOM	501	2HZ	LYS	A	51	12.652	54.028	0.949	1.00	20.00
ATOM	502	3HZ	LYS	A	51	14.259	54.234	1.406	1.00	20.00
ATOM	503	N	VAL	A	52	13.246	58.200	6.611	1.00	4.38
ATOM	504	CA	VAL	A	52	14.492	58.383	7.348	1.00	4.38
ATOM	505	C	VAL	A	52	15.390	57.179	7.244	1.00	4.38
ATOM	506	O	VAL	A	52	14.962	56.050	7.000	1.00	4.38
ATOM	507	CB	VAL	A	52	14.251	58.667	8.826	1.00	4.38
ATOM	508	CG1	VAL	A	52	13.746	60.087	9.048	1.00	4.38
ATOM	509	CG2	VAL	A	52	13.363	57.583	9.435	1.00	4.38
ATOM	510	H	VAL	A	52	12.756	57.326	6.656	1.00	20.00
ATOM	511	N	TYR	A	53	16.675	57.497	7.446	1.00	6.58
ATOM	512	CA	TYR	A	53	17.683	56.448	7.424	1.00	6.58
ATOM	513	C	TYR	A	53	18.569	56.505	8.625	1.00	6.58
ATOM	514	O	TYR	A	53	18.938	57.561	9.130	1.00	6.58
ATOM	515	CB	TYR	A	53	18.568	56.526	6.186	1.00	6.58
ATOM	516	CG	TYR	A	53	17.789	56.086	4.979	1.00	6.58
ATOM	517	CD1	TYR	A	53	18.185	54.910	4.322	1.00	6.58
ATOM	518	CD2	TYR	A	53	16.689	56.855	4.553	1.00	6.58
ATOM	519	CE1	TYR	A	53	17.441	54.493	3.215	1.00	6.58
ATOM	520	CE2	TYR	A	53	15.948	56.439	3.450	1.00	6.58
ATOM	521	CZ	TYR	A	53	16.343	55.265	2.798	1.00	6.58
ATOM	522	OH	TYR	A	53	15.634	54.879	1.685	1.00	6.58
ATOM	523	H	TYR	A	53	16.942	58.454	7.570	1.00	20.00
ATOM	524	HH	TYR	A	53	15.854	55.548	1.030	1.00	20.00

99

ATOM	525	N	PHE A	54	18.891	55.284	9.038	1.00	6.05
ATOM	526	CA	PHE A	54	19.699	55.137	10.229	1.00	6.05
ATOM	527	C	PHE A	54	20.934	54.352	9.872	1.00	6.05
ATOM	528	O	PHE A	54	20.853	53.403	9.102	1.00	6.05
ATOM	529	CB	PHE A	54	18.892	54.390	11.294	1.00	6.05
ATOM	530	CG	PHE A	54	17.501	54.968	11.470	1.00	6.05
ATOM	531	CD1	PHE A	54	16.381	54.136	11.251	1.00	6.05
ATOM	532	CD2	PHE A	54	17.336	56.313	11.867	1.00	6.05
ATOM	533	CE1	PHE A	54	15.086	54.630	11.499	1.00	6.05
ATOM	534	CE2	PHE A	54	16.044	56.810	12.111	1.00	6.05
ATOM	535	CZ	PHE A	54	14.935	55.953	11.962	1.00	6.05
ATOM	536	H	PHE A	54	18.560	54.470	8.556	1.00	20.00
ATOM	537	N	ARG A	55	22.059	54.764	10.456	1.00	19.70
ATOM	538	CA	ARG A	55	23.214	53.875	10.457	1.00	19.70
ATOM	539	C	ARG A	55	23.770	53.786	11.852	1.00	19.70
ATOM	540	O	ARG A	55	23.368	54.498	12.762	1.00	19.70
ATOM	541	CB	ARG A	55	24.326	54.350	9.515	1.00	19.70
ATOM	542	CG	ARG A	55	25.023	53.313	8.631	1.00	19.70
ATOM	543	CD	ARG A	55	26.080	53.934	7.716	1.00	19.70
ATOM	544	NE	ARG A	55	27.229	54.454	8.465	1.00	19.70
ATOM	545	CZ	ARG A	55	28.227	55.085	7.803	1.00	19.70
ATOM	546	NH1	ARG A	55	29.356	55.401	8.441	1.00	19.70
ATOM	547	NH2	ARG A	55	28.077	55.393	6.514	1.00	19.70
ATOM	548	H	ARG A	55	22.082	55.627	10.971	1.00	20.00

100

ATOM	549	HE	ARG A	55	27.292	54.250	9.444	1.00	20.00
ATOM	550	1HH1	ARG A	55	30.074	55.929	7.985	1.00	20.00
ATOM	551	2HH1	ARG A	55	29.508	55.134	9.394	1.00	20.00
ATOM	552	1HH2	ARG A	55	28.856	55.594	5.913	1.00	20.00
ATOM	553	2HH2	ARG A	55	27.148	55.426	6.145	1.00	20.00
ATOM	554	N	GLY A	56	24.762	52.907	11.954	1.00	3.53
ATOM	555	CA	GLY A	56	25.605	52.945	13.132	1.00	3.53
ATOM	556	C	GLY A	56	26.750	52.008	12.892	1.00	3.53
ATOM	557	O	GLY A	56	26.704	51.160	12.006	1.00	3.53
ATOM	558	H	GLY A	56	24.906	52.215	11.243	1.00	20.00
ATOM	559	N	GLN A	57	27.776	52.217	13.712	1.00	16.13
ATOM	560	CA	GLN A	57	28.824	51.219	13.717	1.00	16.13
ATOM	561	C	GLN A	57	28.743	50.499	15.042	1.00	16.13
ATOM	562	O	GLN A	57	28.468	51.129	16.057	1.00	16.13
ATOM	563	CB	GLN A	57	30.150	51.927	13.473	1.00	16.13
ATOM	564	CG	GLN A	57	31.262	50.961	13.088	1.00	16.13
ATOM	565	CD	GLN A	57	32.402	51.756	12.499	1.00	16.13
ATOM	566	OE1	GLN A	57	32.914	52.710	13.066	1.00	16.13
ATOM	567	NE2	GLN A	57	32.767	51.325	11.291	1.00	16.13
ATOM	568	H	GLN A	57	27.763	52.914	14.428	1.00	20.00
ATOM	569	1HE2	GLN A	57	32.292	50.580	10.828	1.00	20.00
ATOM	570	2HE2	GLN A	57	33.548	51.796	10.886	1.00	20.00
ATOM	571	N	SER A	58	28.933	49.166	14.969	1.00	30.56
ATOM	572	CA	SER A	58	28.718	48.335	16.155	1.00	30.56

101

ATOM	573	C	SER A	58	27.278	48.393	16.634	1.00	30.56
ATOM	574	O	SER A	58	26.435	49.079	16.059	1.00	30.56
ATOM	575	CB	SER A	58	29.718	48.673	17.271	1.00	30.56
ATOM	576	OG	SER A	58	31.030	48.790	16.710	1.00	30.56
ATOM	577	H	SER A	58	29.082	48.711	14.093	1.00	20.00
ATOM	578	HG	SER A	58	31.560	49.229	17.360	1.00	20.00
ATOM	579	N	CYS A	59	27.008	47.612	17.690	1.00	24.24
ATOM	580	CA	CYS A	59	25.589	47.502	17.977	1.00	24.24
ATOM	581	C	CYS A	59	25.271	47.326	19.436	1.00	24.24
ATOM	582	O	CYS A	59	25.875	46.536	20.152	1.00	24.24
ATOM	583	CB	CYS A	59	24.977	46.371	17.168	1.00	24.24
ATOM	584	SG	CYS A	59	25.700	46.151	15.517	1.00	24.24
ATOM	585	H	CYS A	59	27.672	47.049	18.180	1.00	20.00
ATOM	586	N	ASN A	60	24.275	48.129	19.823	1.00	8.07
ATOM	587	CA	ASN A	60	23.832	48.174	21.211	1.00	8.07
ATOM	588	C	ASN A	60	22.321	48.085	21.167	1.00	8.07
ATOM	589	O	ASN A	60	21.737	48.056	20.090	1.00	8.07
ATOM	590	CB	ASN A	60	24.264	49.489	21.882	1.00	8.07
ATOM	591	CG	ASN A	60	25.773	49.601	22.051	1.00	8.07
ATOM	592	OD1	ASN A	60	26.572	49.312	21.172	1.00	8.07
ATOM	593	ND2	ASN A	60	26.140	50.076	23.246	1.00	8.07
ATOM	594	H	ASN A	60	23.781	48.668	19.143	1.00	20.00
ATOM	595	1HD2	ASN A	60	25.478	50.333	23.947	1.00	20.00
ATOM	596	2HD2	ASN A	60	27.119	50.181	23.412	1.00	20.00

102

ATOM	597	N	ASN A	61	21.697	48.056	22.352	1.00	15.42
ATOM	598	CA	ASN A	61	20.236	47.965	22.297	1.00	15.42
ATOM	599	C	ASN A	61	19.573	49.326	22.249	1.00	15.42
ATOM	600	O	ASN A	61	19.520	50.027	23.250	1.00	15.42
ATOM	601	CB	ASN A	61	19.672	47.170	23.479	1.00	15.42
ATOM	602	CG	ASN A	61	20.196	45.748	23.484	1.00	15.42
ATOM	603	OD1	ASN A	61	20.062	44.988	22.534	1.00	15.42
ATOM	604	ND2	ASN A	61	20.810	45.411	24.622	1.00	15.42
ATOM	605	H	ASN A	61	22.191	48.206	23.207	1.00	20.00
ATOM	606	1HD2	ASN A	61	20.893	46.060	25.377	1.00	20.00
ATOM	607	2HD2	ASN A	61	21.180	44.488	24.701	1.00	20.00
ATOM	608	N	LEU A	62	19.073	49.663	21.044	1.00	19.58
ATOM	609	CA	LEU A	62	18.378	50.943	20.858	1.00	19.58
ATOM	610	C	LEU A	62	17.243	50.828	19.852	1.00	19.58
ATOM	611	O	LEU A	62	17.453	50.470	18.701	1.00	19.58
ATOM	612	CB	LEU A	62	19.339	52.042	20.383	1.00	19.58
ATOM	613	CG	LEU A	62	20.243	52.637	21.468	1.00	19.58
ATOM	614	CD1	LEU A	62	21.301	53.565	20.870	1.00	19.58
ATOM	615	CD2	LEU A	62	19.439	53.332	22.570	1.00	19.58
ATOM	616	H	LEU A	62	19.213	49.055	20.262	1.00	20.00
ATOM	617	N	PRO A	63	16.009	51.127	20.323	1.00	9.44
ATOM	618	CA	PRO A	63	14.865	51.136	19.403	1.00	9.44
ATOM	619	C	PRO A	63	14.814	52.410	18.571	1.00	9.44
ATOM	620	O	PRO A	63	15.061	53.503	19.054	1.00	9.44

103

ATOM	621	CB	PRO A	63	13.691	51.016	20.377	1.00	9.44
ATOM	622	CG	PRO A	63	14.150	51.758	21.634	1.00	9.44
ATOM	623	CD	PRO A	63	15.641	51.439	21.702	1.00	9.44
ATOM	624	N	LEU A	64	14.475	52.225	17.289	1.00	5.10
ATOM	625	CA	LEU A	64	14.438	53.428	16.462	1.00	5.10
ATOM	626	C	LEU A	64	13.001	53.773	16.136	1.00	5.10
ATOM	627	O	LEU A	64	12.226	52.890	15.781	1.00	5.10
ATOM	628	CB	LEU A	64	15.228	53.219	15.162	1.00	5.10
ATOM	629	CG	LEU A	64	16.355	52.172	15.218	1.00	5.10
ATOM	630	CD1	LEU A	64	16.845	51.816	13.819	1.00	5.10
ATOM	631	CD2	LEU A	64	17.513	52.528	16.152	1.00	5.10
ATOM	632	H	LEU A	64	14.263	51.328	16.897	1.00	20.00
ATOM	633	N	SER A	65	12.655	55.059	16.259	1.00	3.51
ATOM	634	CA	SER A	65	11.281	55.367	15.885	1.00	3.51
ATOM	635	C	SER A	65	11.171	56.506	14.900	1.00	3.51
ATOM	636	O	SER A	65	12.012	57.393	14.846	1.00	3.51
ATOM	637	CB	SER A	65	10.410	55.598	17.124	1.00	3.51
ATOM	638	OG	SER A	65	10.714	56.856	17.733	1.00	3.51
ATOM	639	H	SER A	65	13.262	55.762	16.640	1.00	20.00
ATOM	640	HG	SER A	65	10.513	56.776	18.656	1.00	20.00
ATOM	641	N	HIS A	66	10.086	56.430	14.119	1.00	11.85
ATOM	642	CA	HIS A	66	9.823	57.498	13.168	1.00	11.85
ATOM	643	C	HIS A	66	8.350	57.820	13.094	1.00	11.85
ATOM	644	O	HIS A	66	7.555	57.029	12.600	1.00	11.85

104

ATOM	645	CB	HIS A	66	10.332	57.106	11.790	1.00	11.85
ATOM	646	CG	HIS A	66	10.130	58.286	10.882	1.00	11.85
ATOM	647	ND1	HIS A	66	9.149	58.363	9.972	1.00	11.85
ATOM	648	CD2	HIS A	66	10.886	59.453	10.842	1.00	11.85
ATOM	649	CE1	HIS A	66	9.287	59.565	9.347	1.00	11.85
ATOM	650	NE2	HIS A	66	10.354	60.234	9.880	1.00	11.85
ATOM	651	H	HIS A	66	9.501	55.619	14.167	1.00	20.00
ATOM	652	HD1	HIS A	66	8.428	57.723	9.829	1.00	20.00
ATOM	653	N	LYS A	67	8.015	58.998	13.627	1.00	4.98
ATOM	654	CA	LYS A	67	6.585	59.239	13.777	1.00	4.98
ATOM	655	C	LYS A	67	6.167	60.608	13.274	1.00	4.98
ATOM	656	O	LYS A	67	6.827	61.614	13.518	1.00	4.98
ATOM	657	CB	LYS A	67	6.188	59.042	15.243	1.00	4.98
ATOM	658	CG	LYS A	67	6.638	57.722	15.891	1.00	4.98
ATOM	659	CD	LYS A	67	6.505	57.778	17.413	1.00	4.98
ATOM	660	CE	LYS A	67	6.776	56.478	18.170	1.00	4.98
ATOM	661	NZ	LYS A	67	5.640	56.223	19.074	1.00	4.98
ATOM	662	H	LYS A	67	8.700	59.656	13.955	1.00	20.00
ATOM	663	1HZ	LYS A	67	5.658	55.261	19.454	1.00	20.00
ATOM	664	2HZ	LYS A	67	5.565	56.935	19.825	1.00	20.00
ATOM	665	3HZ	LYS A	67	4.766	56.262	18.502	1.00	20.00
ATOM	666	N	VAL A	68	5.036	60.585	12.550	1.00	3.61
ATOM	667	CA	VAL A	68	4.409	61.824	12.099	1.00	3.61
ATOM	668	C	VAL A	68	3.206	62.128	12.970	1.00	3.61

105

ATOM	669	O	VAL A	68	2.331	61.288	13.159	1.00	3.61
ATOM	670	CB	VAL A	68	3.984	61.713	10.627	1.00	3.61
ATOM	671	CG1	VAL A	68	3.409	63.031	10.092	1.00	3.61
ATOM	672	CG2	VAL A	68	5.133	61.192	9.759	1.00	3.61
ATOM	673	H	VAL A	68	4.549	59.718	12.441	1.00	20.00
ATOM	674	N	TYR A	69	3.223	63.358	13.494	1.00	4.98
ATOM	675	CA	TYR A	69	2.180	63.799	14.410	1.00	4.98
ATOM	676	C	TYR A	69	1.417	64.972	13.843	1.00	4.98
ATOM	677	O	TYR A	69	1.943	65.742	13.046	1.00	4.98
ATOM	678	CB	TYR A	69	2.771	64.251	15.747	1.00	4.98
ATOM	679	CG	TYR A	69	3.695	63.223	16.352	1.00	4.98
ATOM	680	CD1	TYR A	69	3.156	62.165	17.111	1.00	4.98
ATOM	681	CD2	TYR A	69	5.082	63.379	16.162	1.00	4.98
ATOM	682	CE1	TYR A	69	4.034	61.276	17.753	1.00	4.98
ATOM	683	CE2	TYR A	69	5.958	62.490	16.801	1.00	4.98
ATOM	684	CZ	TYR A	69	5.422	61.470	17.610	1.00	4.98
ATOM	685	OH	TYR A	69	6.292	60.642	18.289	1.00	4.98
ATOM	686	H	TYR A	69	3.943	63.996	13.220	1.00	20.00
ATOM	687	HH	TYR A	69	7.151	60.697	17.892	1.00	20.00
ATOM	688	N	MET A	70	0.169	65.091	14.318	1.00	14.09
ATOM	689	CA	MET A	70	-0.581	66.295	13.972	1.00	14.09
ATOM	690	C	MET A	70	-1.068	67.055	15.185	1.00	14.09
ATOM	691	O	MET A	70	-1.797	66.542	16.024	1.00	14.09
ATOM	692	CB	MET A	70	-1.749	65.983	13.028	1.00	14.09

106

ATOM	693	CG	MET A	70	-2.761	64.979	13.569	1.00	14.09
ATOM	694	SD	MET A	70	-4.088	64.559	12.436	1.00	14.09
ATOM	695	CE	MET A	70	-4.770	66.200	12.181	1.00	14.09
ATOM	696	H	MET A	70	-0.182	64.407	14.961	1.00	20.00
ATOM	697	N	ARG A	71	-0.653	68.321	15.228	1.00	7.41
ATOM	698	CA	ARG A	71	-1.316	69.196	16.183	1.00	7.41
ATOM	699	C	ARG A	71	-2.413	69.970	15.491	1.00	7.41
ATOM	700	O	ARG A	71	-2.175	70.982	14.837	1.00	7.41
ATOM	701	CB	ARG A	71	-0.326	70.141	16.857	1.00	7.41
ATOM	702	CG	ARG A	71	-1.001	70.877	18.014	1.00	7.41
ATOM	703	CD	ARG A	71	-0.053	71.792	18.777	1.00	7.41
ATOM	704	NE	ARG A	71	-0.758	72.406	19.900	1.00	7.41
ATOM	705	CZ	ARG A	71	-0.095	73.136	20.816	1.00	7.41
ATOM	706	NH1	ARG A	71	1.225	73.293	20.725	1.00	7.41
ATOM	707	NH2	ARG A	71	-0.774	73.698	21.813	1.00	7.41
ATOM	708	H	ARG A	71	-0.064	68.667	14.498	1.00	20.00
ATOM	709	HE	ARG A	71	-1.742	72.229	19.966	1.00	20.00
ATOM	710	1HH1	ARG A	71	1.741	73.845	21.379	1.00	20.00
ATOM	711	2HH1	ARG A	71	1.721	72.836	19.986	1.00	20.00
ATOM	712	1HH2	ARG A	71	-0.324	74.260	22.506	1.00	20.00
ATOM	713	2HH2	ARG A	71	-1.762	73.555	21.881	1.00	20.00
ATOM	714	N	ASN A	72	-3.623	69.413	15.643	1.00	8.42
ATOM	715	CA	ASN A	72	-4.737	70.024	14.923	1.00	8.42
ATOM	716	C	ASN A	72	-5.318	71.237	15.632	1.00	8.42

107

ATOM	717	O	ASN A	72	-5.145	71.419	16.828	1.00	8.42
ATOM	718	CB	ASN A	72	-5.787	68.956	14.582	1.00	8.42
ATOM	719	CG	ASN A	72	-6.738	69.453	13.505	1.00	8.42
ATOM	720	OD1	ASN A	72	-7.828	69.927	13.790	1.00	8.42
ATOM	721	ND2	ASN A	72	-6.282	69.348	12.253	1.00	8.42
ATOM	722	H	ASN A	72	-3.733	68.663	16.298	1.00	20.00
ATOM	723	1HD2	ASN A	72	-5.356	69.028	12.011	1.00	20.00
ATOM	724	2HD2	ASN A	72	-6.841	69.633	11.478	1.00	20.00
ATOM	725	N	SER A	73	-6.025	72.070	14.852	1.00	5.16
ATOM	726	CA	SER A	73	-6.710	73.193	15.491	1.00	5.16
ATOM	727	C	SER A	73	-7.837	72.760	16.419	1.00	5.16
ATOM	728	O	SER A	73	-8.065	73.315	17.487	1.00	5.16
ATOM	729	CB	SER A	73	-7.231	74.124	14.400	1.00	5.16
ATOM	730	OG	SER A	73	-7.903	73.339	13.407	1.00	5.16
ATOM	731	H	SER A	73	-6.188	71.908	13.877	1.00	20.00
ATOM	732	HG	SER A	73	-8.242	73.954	12.766	1.00	20.00
ATOM	733	N	LYS A	74	-8.530	71.707	15.947	1.00	5.76
ATOM	734	CA	LYS A	74	-9.645	71.165	16.724	1.00	5.76
ATOM	735	C	LYS A	74	-9.245	70.571	18.069	1.00	5.76
ATOM	736	O	LYS A	74	-9.920	70.737	19.076	1.00	5.76
ATOM	737	CB	LYS A	74	-10.404	70.129	15.890	1.00	5.76
ATOM	738	CG	LYS A	74	-10.932	70.667	14.555	1.00	5.76
ATOM	739	CD	LYS A	74	-11.479	69.544	13.669	1.00	5.76
ATOM	740	CE	LYS A	74	-11.970	70.026	12.301	1.00	5.76

108

ATOM	741	NZ	LYS A	74	-12.405	68.867	11.507	1.00	5.76
ATOM	742	H	LYS A	74	-8.292	71.351	15.038	1.00	20.00
ATOM	743	1HZ	LYS A	74	-12.812	69.191	10.607	1.00	20.00
ATOM	744	2HZ	LYS A	74	-11.589	68.251	11.315	1.00	20.00
ATOM	745	3HZ	LYS A	74	-13.122	68.332	12.037	1.00	20.00
ATOM	746	N	TYR A	75	-8.105	69.857	18.031	1.00	6.72
ATOM	747	CA	TYR A	75	-7.641	69.230	19.267	1.00	6.72
ATOM	748	C	TYR A	75	-6.326	69.787	19.785	1.00	6.72
ATOM	749	O	TYR A	75	-5.300	69.730	19.126	1.00	6.72
ATOM	750	CB	TYR A	75	-7.534	67.706	19.076	1.00	6.72
ATOM	751	CG	TYR A	75	-7.403	66.932	20.380	1.00	6.72
ATOM	752	CD1	TYR A	75	-8.155	67.305	21.516	1.00	6.72
ATOM	753	CD2	TYR A	75	-6.537	65.821	20.414	1.00	6.72
ATOM	754	CE1	TYR A	75	-8.017	66.581	22.712	1.00	6.72
ATOM	755	CE2	TYR A	75	-6.429	65.069	21.597	1.00	6.72
ATOM	756	CZ	TYR A	75	-7.156	65.466	22.738	1.00	6.72
ATOM	757	OH	TYR A	75	-7.022	64.749	23.912	1.00	6.72
ATOM	758	H	TYR A	75	-7.582	69.779	17.184	1.00	20.00
ATOM	759	HH	TYR A	75	-6.405	64.032	23.778	1.00	20.00
ATOM	760	N	PRO A	76	-6.378	70.278	21.045	1.00	6.84
ATOM	761	CA	PRO A	76	-5.153	70.658	21.763	1.00	6.84
ATOM	762	C	PRO A	76	-3.945	69.705	21.801	1.00	6.84
ATOM	763	O	PRO A	76	-2.869	70.140	22.193	1.00	6.84
ATOM	764	CB	PRO A	76	-5.675	71.047	23.158	1.00	6.84

109

ATOM	765	CG	PRO A	76	-7.110	70.527	23.259	1.00	6.84
ATOM	766	CD	PRO A	76	-7.589	70.543	21.817	1.00	6.84
ATOM	767	N	GLN A	77	-4.130	68.421	21.422	1.00	4.75
ATOM	768	CA	GLN A	77	-2.970	67.527	21.497	1.00	4.75
ATOM	769	C	GLN A	77	-2.429	67.111	20.144	1.00	4.75
ATOM	770	O	GLN A	77	-3.069	67.256	19.109	1.00	4.75
ATOM	771	CB	GLN A	77	-3.276	66.243	22.268	1.00	4.75
ATOM	772	CG	GLN A	77	-3.691	66.406	23.728	1.00	4.75
ATOM	773	CD	GLN A	77	-4.116	65.052	24.270	1.00	4.75
ATOM	774	OE1	GLN A	77	-4.261	64.063	23.563	1.00	4.75
ATOM	775	NE2	GLN A	77	-4.362	65.046	25.582	1.00	4.75
ATOM	776	H	GLN A	77	-4.940	68.125	20.921	1.00	20.00
ATOM	777	1HE2	GLN A	77	-4.294	65.866	26.147	1.00	20.00
ATOM	778	2HE2	GLN A	77	-4.643	64.173	25.977	1.00	20.00
ATOM	779	N	ASP A	78	-1.225	66.532	20.243	1.00	4.94
ATOM	780	CA	ASP A	78	-0.574	65.976	19.064	1.00	4.94
ATOM	781	C	ASP A	78	-0.997	64.531	18.849	1.00	4.94
ATOM	782	O	ASP A	78	-0.648	63.627	19.600	1.00	4.94
ATOM	783	CB	ASP A	78	0.958	66.079	19.192	1.00	4.94
ATOM	784	CG	ASP A	78	1.494	67.505	19.367	1.00	4.94
ATOM	785	OD1	ASP A	78	0.727	68.446	19.569	1.00	4.94
ATOM	786	OD2	ASP A	78	2.711	67.673	19.306	1.00	4.94
ATOM	787	H	ASP A	78	-0.741	66.515	21.114	1.00	20.00
ATOM	788	N	LEU A	79	-1.793	64.355	17.786	1.00	4.95

110

ATOM	789	CA	LEU A	79	-2.205	62.999	17.414	1.00	4.95
ATOM	790	C	LEU A	79	-1.076	62.291	16.694	1.00	4.95
ATOM	791	O	LEU A	79	-0.197	62.926	16.126	1.00	4.95
ATOM	792	CB	LEU A	79	-3.389	62.965	16.436	1.00	4.95
ATOM	793	CG	LEU A	79	-4.762	63.586	16.735	1.00	4.95
ATOM	794	CD1	LEU A	79	-4.774	65.114	16.862	1.00	4.95
ATOM	795	CD2	LEU A	79	-5.740	63.157	15.636	1.00	4.95
ATOM	796	H	LEU A	79	-1.974	65.160	17.219	1.00	20.00
ATOM	797	N	VAL A	80	-1.157	60.953	16.686	1.00	4.14
ATOM	798	CA	VAL A	80	-0.198	60.297	15.808	1.00	4.14
ATOM	799	C	VAL A	80	-0.829	59.810	14.523	1.00	4.14
ATOM	800	O	VAL A	80	-1.731	58.978	14.497	1.00	4.14
ATOM	801	CB	VAL A	80	0.564	59.169	16.502	1.00	4.14
ATOM	802	CG1	VAL A	80	1.853	58.906	15.725	1.00	4.14
ATOM	803	CG2	VAL A	80	0.853	59.476	17.974	1.00	4.14
ATOM	804	H	VAL A	80	-1.867	60.439	17.164	1.00	20.00
ATOM	805	N	MET A	81	-0.298	60.402	13.444	1.00	4.15
ATOM	806	CA	MET A	81	-0.756	60.001	12.119	1.00	4.15
ATOM	807	C	MET A	81	-0.141	58.682	11.708	1.00	4.15
ATOM	808	O	MET A	81	-0.810	57.727	11.336	1.00	4.15
ATOM	809	CB	MET A	81	-0.410	61.085	11.095	1.00	4.15
ATOM	810	CG	MET A	81	-0.941	62.451	11.517	1.00	4.15
ATOM	811	SD	MET A	81	-0.314	63.804	10.514	1.00	4.15
ATOM	812	CE	MET A	81	-1.208	63.435	9.007	1.00	4.15

111

ATOM	813	H	MET A	81	0.500	60.999	13.566	1.00	20.00
ATOM	814	N	MET A	82	1.200	58.683	11.789	1.00	5.02
ATOM	815	CA	MET A	82	1.919	57.508	11.307	1.00	5.02
ATOM	816	C	MET A	82	3.104	57.195	12.187	1.00	5.02
ATOM	817	O	MET A	82	3.784	58.086	12.672	1.00	5.02
ATOM	818	CB	MET A	82	2.399	57.723	9.873	1.00	5.02
ATOM	819	CG	MET A	82	1.292	57.743	8.819	1.00	5.02
ATOM	820	SD	MET A	82	1.937	58.016	7.169	1.00	5.02
ATOM	821	CE	MET A	82	2.667	59.632	7.451	1.00	5.02
ATOM	822	H	MET A	82	1.694	59.472	12.167	1.00	20.00
ATOM	823	N	GLU A	83	3.327	55.888	12.366	1.00	4.99
ATOM	824	CA	GLU A	83	4.413	55.493	13.261	1.00	4.99
ATOM	825	C	GLU A	83	5.275	54.450	12.650	1.00	4.99
ATOM	826	O	GLU A	83	4.736	53.553	12.025	1.00	4.99
ATOM	827	CB	GLU A	83	3.889	54.756	14.457	1.00	4.99
ATOM	828	CG	GLU A	83	3.089	55.618	15.382	1.00	4.99
ATOM	829	CD	GLU A	83	3.773	55.640	16.726	1.00	4.99
ATOM	830	OE1	GLU A	83	4.446	54.677	17.122	1.00	4.99
ATOM	831	OE2	GLU A	83	3.627	56.648	17.397	1.00	4.99
ATOM	832	H	GLU A	83	2.737	55.195	11.955	1.00	20.00
ATOM	833	N	GLY A	84	6.580	54.558	12.923	1.00	3.83
ATOM	834	CA	GLY A	84	7.526	53.514	12.559	1.00	3.83
ATOM	835	C	GLY A	84	8.373	53.054	13.724	1.00	3.83
ATOM	836	O	GLY A	84	9.097	53.839	14.314	1.00	3.83

112

ATOM	837	H	GLY A	84	6.904	55.409	13.340	1.00	20.00
ATOM	838	N	LYS A	85	8.269	51.751	14.030	1.00	5.40
ATOM	839	CA	LYS A	85	9.204	51.217	15.017	1.00	5.40
ATOM	840	C	LYS A	85	10.119	50.200	14.395	1.00	5.40
ATOM	841	O	LYS A	85	9.685	49.201	13.833	1.00	5.40
ATOM	842	CB	LYS A	85	8.492	50.533	16.176	1.00	5.40
ATOM	843	CG	LYS A	85	7.538	51.436	16.942	1.00	5.40
ATOM	844	CD	LYS A	85	6.814	50.636	18.015	1.00	5.40
ATOM	845	CE	LYS A	85	5.815	51.489	18.788	1.00	5.40
ATOM	846	NZ	LYS A	85	5.158	50.615	19.763	1.00	5.40
ATOM	847	H	LYS A	85	7.645	51.137	13.554	1.00	20.00
ATOM	848	1HZ	LYS A	85	4.477	51.153	20.340	1.00	20.00
ATOM	849	2HZ	LYS A	85	4.658	49.860	19.252	1.00	20.00
ATOM	850	3HZ	LYS A	85	5.853	50.191	20.406	1.00	20.00
ATOM	851	N	MET A	86	11.410	50.491	14.536	1.00	17.02
ATOM	852	CA	MET A	86	12.372	49.480	14.142	1.00	17.02
ATOM	853	C	MET A	86	13.285	49.154	15.294	1.00	17.02
ATOM	854	O	MET A	86	14.205	49.889	15.621	1.00	17.02
ATOM	855	CB	MET A	86	13.173	49.922	12.912	1.00	17.02
ATOM	856	CG	MET A	86	12.308	50.081	11.658	1.00	17.02
ATOM	857	SD	MET A	86	11.506	48.548	11.152	1.00	17.02
ATOM	858	CE	MET A	86	12.959	47.697	10.523	1.00	17.02
ATOM	859	H	MET A	86	11.698	51.351	14.962	1.00	20.00
ATOM	860	N	MET A	87	13.039	47.975	15.882	1.00	29.14

113

ATOM	861	CA	MET A	87	14.077	47.534	16.819	1.00	29.14
ATOM	862	C	MET A	87	15.137	46.684	16.139	1.00	29.14
ATOM	863	O	MET A	87	15.631	45.671	16.614	1.00	29.14
ATOM	864	CB	MET A	87	13.486	46.853	18.054	1.00	29.14
ATOM	865	CG	MET A	87	14.428	47.021	19.249	1.00	29.14
ATOM	866	SD	MET A	87	13.931	46.100	20.705	1.00	29.14
ATOM	867	CE	MET A	87	15.308	46.529	21.781	1.00	29.14
ATOM	868	H	MET A	87	12.292	47.397	15.551	1.00	20.00
ATOM	869	N	SER A	88	15.438	47.156	14.930	1.00	17.75
ATOM	870	CA	SER A	88	16.291	46.381	14.060	1.00	17.75
ATOM	871	C	SER A	88	17.673	46.973	13.968	1.00	17.75
ATOM	872	O	SER A	88	18.220	47.231	12.907	1.00	17.75
ATOM	873	CB	SER A	88	15.610	46.322	12.716	1.00	17.75
ATOM	874	OG	SER A	88	16.348	45.494	11.820	1.00	17.75
ATOM	875	H	SER A	88	15.116	48.050	14.630	1.00	20.00
ATOM	876	HG	SER A	88	16.557	46.092	11.120	1.00	20.00
ATOM	877	N	TYR A	89	18.231	47.164	15.158	1.00	19.14
ATOM	878	CA	TYR A	89	19.673	47.374	15.157	1.00	19.14
ATOM	879	C	TYR A	89	20.375	46.042	14.875	1.00	19.14
ATOM	880	O	TYR A	89	19.781	45.118	14.327	1.00	19.14
ATOM	881	CB	TYR A	89	20.080	48.072	16.468	1.00	19.14
ATOM	882	CG	TYR A	89	19.571	47.288	17.655	1.00	19.14
ATOM	883	CD1	TYR A	89	18.320	47.611	18.217	1.00	19.14
ATOM	884	CD2	TYR A	89	20.356	46.231	18.149	1.00	19.14

114

ATOM	885	CE1	TYR	A	89	17.828	46.823	19.266	1.00	19.14
ATOM	886	CE2	TYR	A	89	19.868	45.444	19.198	1.00	19.14
ATOM	887	CZ	TYR	A	89	18.604	45.746	19.736	1.00	19.14
ATOM	888	OH	TYR	A	89	18.115	44.967	20.761	1.00	19.14
ATOM	889	H	TYR	A	89	17.720	46.902	15.975	1.00	20.00
ATOM	890	HH	TYR	A	89	18.859	44.678	21.287	1.00	20.00
ATOM	891	N	CYS	A	90	21.651	45.956	15.252	1.00	32.37
ATOM	892	CA	CYS	A	90	22.299	44.667	15.015	1.00	32.37
ATOM	893	C	CYS	A	90	22.823	44.026	16.287	1.00	32.37
ATOM	894	O	CYS	A	90	22.546	44.478	17.389	1.00	32.37
ATOM	895	CB	CYS	A	90	23.385	44.854	13.957	1.00	32.37
ATOM	896	SG	CYS	A	90	24.212	46.439	14.170	1.00	32.37
ATOM	897	H	CYS	A	90	22.147	46.712	15.679	1.00	20.00
ATOM	898	N	THR	A	91	23.605	42.962	16.086	1.00	22.92
ATOM	899	CA	THR	A	91	24.339	42.363	17.196	1.00	22.92
ATOM	900	C	THR	A	91	25.818	42.616	16.939	1.00	22.92
ATOM	901	O	THR	A	91	26.149	43.587	16.278	1.00	22.92
ATOM	902	CB	THR	A	91	23.988	40.882	17.199	1.00	22.92
ATOM	903	OG1	THR	A	91	24.115	40.369	15.866	1.00	22.92
ATOM	904	CG2	THR	A	91	22.563	40.647	17.710	1.00	22.92
ATOM	905	H	THR	A	91	23.795	42.572	15.187	1.00	20.00
ATOM	906	HG1	THR	A	91	24.137	39.424	15.940	1.00	20.00
ATOM	907	N	THR	A	92	26.708	41.721	17.400	1.00	5.61
ATOM	908	CA	THR	A	92	28.086	41.853	16.913	1.00	5.61

115

ATOM	909	C	THR A	92	28.213	41.890	15.392	1.00	5.61
ATOM	910	O	THR A	92	27.912	40.922	14.704	1.00	5.61
ATOM	911	CB	THR A	92	28.926	40.714	17.486	1.00	5.61
ATOM	912	OG1	THR A	92	28.595	40.529	18.867	1.00	5.61
ATOM	913	CG2	THR A	92	30.430	40.943	17.305	1.00	5.61
ATOM	914	H	THR A	92	26.508	40.997	18.059	1.00	20.00
ATOM	915	HG1	THR A	92	29.235	39.918	19.211	1.00	20.00
ATOM	916	N	GLY A	93	28.658	43.058	14.909	1.00	3.78
ATOM	917	CA	GLY A	93	28.732	43.206	13.464	1.00	3.78
ATOM	918	C	GLY A	93	29.306	44.546	13.070	1.00	3.78
ATOM	919	O	GLY A	93	29.678	45.364	13.903	1.00	3.78
ATOM	920	H	GLY A	93	28.829	43.853	15.492	1.00	20.00
ATOM	921	N	GLN A	94	29.357	44.705	11.739	1.00	15.42
ATOM	922	CA	GLN A	94	29.825	45.959	11.157	1.00	15.42
ATOM	923	C	GLN A	94	28.774	47.056	11.240	1.00	15.42
ATOM	924	O	GLN A	94	27.854	47.009	12.047	1.00	15.42
ATOM	925	CB	GLN A	94	30.255	45.687	9.710	1.00	15.42
ATOM	926	CG	GLN A	94	31.542	44.868	9.579	1.00	15.42
ATOM	927	CD	GLN A	94	32.724	45.680	10.075	1.00	15.42
ATOM	928	OE1	GLN A	94	33.261	45.475	11.152	1.00	15.42
ATOM	929	NE2	GLN A	94	33.116	46.632	9.222	1.00	15.42
ATOM	930	H	GLN A	94	28.969	43.993	11.158	1.00	20.00
ATOM	931	1HE2	GLN A	94	32.648	46.789	8.353	1.00	20.00
ATOM	932	2HE2	GLN A	94	33.914	47.171	9.484	1.00	20.00

116

ATOM	933	N	MET A	95	28.930	48.044	10.337	1.00	18.74
ATOM	934	CA	MET A	95	27.843	49.006	10.176	1.00	18.74
ATOM	935	C	MET A	95	26.493	48.376	9.859	1.00	18.74
ATOM	936	O	MET A	95	26.386	47.301	9.281	1.00	18.74
ATOM	937	CB	MET A	95	28.211	50.069	9.127	1.00	18.74
ATOM	938	CG	MET A	95	28.503	49.492	7.737	1.00	18.74
ATOM	939	SD	MET A	95	28.762	50.723	6.449	1.00	18.74
ATOM	940	CE	MET A	95	29.080	49.589	5.084	1.00	18.74
ATOM	941	H	MET A	95	29.733	48.091	9.751	1.00	20.00
ATOM	942	N	TRP A	96	25.463	49.120	10.262	1.00	3.87
ATOM	943	CA	TRP A	96	24.112	48.694	9.925	1.00	3.87
ATOM	944	C	TRP A	96	23.339	49.887	9.430	1.00	3.87
ATOM	945	O	TRP A	96	23.504	50.978	9.955	1.00	3.87
ATOM	946	CB	TRP A	96	23.421	48.062	11.142	1.00	3.87
ATOM	947	CG	TRP A	96	23.354	49.035	12.303	1.00	3.87
ATOM	948	CD1	TRP A	96	24.333	49.259	13.283	1.00	3.87
ATOM	949	CD2	TRP A	96	22.280	49.934	12.644	1.00	3.87
ATOM	950	NE1	TRP A	96	23.943	50.198	14.181	1.00	3.87
ATOM	951	CE2	TRP A	96	22.674	50.647	13.825	1.00	3.87
ATOM	952	CE3	TRP A	96	21.028	50.190	12.049	1.00	3.87
ATOM	953	CZ2	TRP A	96	21.806	51.609	14.383	1.00	3.87
ATOM	954	CZ3	TRP A	96	20.172	51.154	12.617	1.00	3.87
ATOM	955	CH2	TRP A	96	20.557	51.857	13.777	1.00	3.87
ATOM	956	H	TRP A	96	25.635	49.947	10.803	1.00	20.00

117

ATOM	957	HE1	TRP	A	96	24.476	50.477	14.958	1.00	20.00
ATOM	958	N	ALA	A	97	22.498	49.640	8.418	1.00	3.76
ATOM	959	CA	ALA	A	97	21.642	50.732	7.978	1.00	3.76
ATOM	960	C	ALA	A	97	20.211	50.269	7.857	1.00	3.76
ATOM	961	O	ALA	A	97	19.943	49.221	7.277	1.00	3.76
ATOM	962	CB	ALA	A	97	22.111	51.295	6.636	1.00	3.76
ATOM	963	H	ALA	A	97	22.433	48.732	8.009	1.00	20.00
ATOM	964	N	ARG	A	98	19.322	51.073	8.467	1.00	11.69
ATOM	965	CA	ARG	A	98	17.895	50.758	8.389	1.00	11.69
ATOM	966	C	ARG	A	98	17.113	51.920	7.835	1.00	11.69
ATOM	967	O	ARG	A	98	17.389	53.074	8.138	1.00	11.69
ATOM	968	CB	ARG	A	98	17.282	50.406	9.749	1.00	11.69
ATOM	969	CG	ARG	A	98	18.026	49.325	10.519	1.00	11.69
ATOM	970	CD	ARG	A	98	18.214	48.043	9.724	1.00	11.69
ATOM	971	NE	ARG	A	98	19.092	47.120	10.438	1.00	11.69
ATOM	972	CZ	ARG	A	98	18.895	45.804	10.316	1.00	11.69
ATOM	973	NH1	ARG	A	98	19.725	44.923	10.868	1.00	11.69
ATOM	974	NH2	ARG	A	98	17.862	45.392	9.604	1.00	11.69
ATOM	975	H	ARG	A	98	19.647	51.921	8.896	1.00	20.00
ATOM	976	HE	ARG	A	98	19.795	47.481	11.051	1.00	20.00
ATOM	977	1HH1	ARG	A	98	19.644	43.944	10.682	1.00	20.00
ATOM	978	2HH1	ARG	A	98	20.449	45.230	11.485	1.00	20.00
ATOM	979	1HH2	ARG	A	98	17.815	44.424	9.344	1.00	20.00
ATOM	980	2HH2	ARG	A	98	17.183	46.019	9.228	1.00	20.00

118

ATOM	981	N	SER A	99	16.112	51.568	7.023	1.00	7.28
ATOM	982	CA	SER A	99	15.251	52.651	6.579	1.00	7.28
ATOM	983	C	SER A	99	13.819	52.537	7.045	1.00	7.28
ATOM	984	O	SER A	99	13.218	51.468	7.051	1.00	7.28
ATOM	985	CB	SER A	99	15.326	52.777	5.062	1.00	7.28
ATOM	986	OG	SER A	99	14.993	51.548	4.407	1.00	7.28
ATOM	987	H	SER A	99	15.937	50.634	6.715	1.00	20.00
ATOM	988	HG	SER A	99	15.592	51.447	3.679	1.00	20.00
ATOM	989	N	SER A	100	13.291	53.712	7.406	1.00	2.73
ATOM	990	CA	SER A	100	11.865	53.753	7.707	1.00	2.73
ATOM	991	C	SER A	100	11.154	54.722	6.785	1.00	2.73
ATOM	992	O	SER A	100	11.559	55.866	6.644	1.00	2.73
ATOM	993	CB	SER A	100	11.645	54.133	9.173	1.00	2.73
ATOM	994	OG	SER A	100	12.260	53.161	10.026	1.00	2.73
ATOM	995	H	SER A	100	13.847	54.548	7.414	1.00	20.00
ATOM	996	HG	SER A	100	12.324	53.557	10.887	1.00	20.00
ATOM	997	N	TYR A	101	10.081	54.205	6.157	1.00	2.72
ATOM	998	CA	TYR A	101	9.290	55.066	5.268	1.00	2.72
ATOM	999	C	TYR A	101	7.839	55.064	5.678	1.00	2.72
ATOM	1000	O	TYR A	101	7.281	54.003	5.901	1.00	2.72
ATOM	1001	CB	TYR A	101	9.380	54.580	3.816	1.00	2.72
ATOM	1002	CG	TYR A	101	8.532	55.444	2.905	1.00	2.72
ATOM	1003	CD1	TYR A	101	9.050	56.650	2.391	1.00	2.72
ATOM	1004	CD2	TYR A	101	7.223	55.019	2.613	1.00	2.72

119

ATOM	1005	CE1	TYR A 101	8.244	57.444	1.559	1.00	2.72
ATOM	1006	CE2	TYR A 101	6.413	55.818	1.795	1.00	2.72
ATOM	1007	CZ	TYR A 101	6.940	57.004	1.255	1.00	2.72
ATOM	1008	OH	TYR A 101	6.153	57.736	0.390	1.00	2.72
ATOM	1009	H	TYR A 101	9.831	53.250	6.305	1.00	20.00
ATOM	1010	HH	TYR A 101	5.326	57.292	0.259	1.00	20.00
ATOM	1011	N	LEU A 102	7.253	56.255	5.767	1.00	17.88
ATOM	1012	CA	LEU A 102	5.860	56.384	6.183	1.00	17.88
ATOM	1013	C	LEU A 102	5.100	57.129	5.097	1.00	17.88
ATOM	1014	O	LEU A 102	5.688	57.936	4.388	1.00	17.88
ATOM	1015	CB	LEU A 102	5.803	57.140	7.519	1.00	17.88
ATOM	1016	CG	LEU A 102	5.972	56.301	8.801	1.00	17.88
ATOM	1017	CD1	LEU A 102	4.868	55.256	8.909	1.00	17.88
ATOM	1018	CD2	LEU A 102	7.353	55.674	9.006	1.00	17.88
ATOM	1019	H	LEU A 102	7.742	57.061	5.433	1.00	20.00
ATOM	1020	N	GLY A 103	3.798	56.824	4.975	1.00	5.34
ATOM	1021	CA	GLY A 103	3.053	57.518	3.923	1.00	5.34
ATOM	1022	C	GLY A 103	1.577	57.172	3.900	1.00	5.34
ATOM	1023	O	GLY A 103	1.227	56.000	3.874	1.00	5.34
ATOM	1024	H	GLY A 103	3.334	56.161	5.562	1.00	20.00
ATOM	1025	N	ALA A 104	0.734	58.226	3.923	1.00	6.66
ATOM	1026	CA	ALA A 104	-0.713	57.984	3.938	1.00	6.66
ATOM	1027	C	ALA A 104	-1.551	59.223	3.656	1.00	6.66
ATOM	1028	O	ALA A 104	-1.029	60.330	3.607	1.00	6.66

120

ATOM	1029	CB	ALA A 104	-1.133	57.414	5.287	1.00	6.66
ATOM	1030	H	ALA A 104	1.093	59.164	3.962	1.00	20.00
ATOM	1031	N	VAL A 105	-2.867	58.989	3.460	1.00	2.80
ATOM	1032	CA	VAL A 105	-3.752	60.117	3.148	1.00	2.80
ATOM	1033	C	VAL A 105	-4.645	60.533	4.296	1.00	2.80
ATOM	1034	O	VAL A 105	-5.287	59.720	4.950	1.00	2.80
ATOM	1035	CB	VAL A 105	-4.602	59.805	1.914	1.00	2.80
ATOM	1036	CG1	VAL A 105	-5.572	60.920	1.528	1.00	2.80
ATOM	1037	CG2	VAL A 105	-3.673	59.526	0.754	1.00	2.80
ATOM	1038	H	VAL A 105	-3.265	58.071	3.522	1.00	20.00
ATOM	1039	N	PHE A 106	-4.654	61.859	4.497	1.00	2.81
ATOM	1040	CA	PHE A 106	-5.386	62.398	5.637	1.00	2.81
ATOM	1041	C	PHE A 106	-6.159	63.659	5.250	1.00	2.81
ATOM	1042	O	PHE A 106	-5.778	64.341	4.308	1.00	2.81
ATOM	1043	CB	PHE A 106	-4.376	62.653	6.766	1.00	2.81
ATOM	1044	CG	PHE A 106	-3.693	61.370	7.221	1.00	2.81
ATOM	1045	CD1	PHE A 106	-2.354	61.109	6.859	1.00	2.81
ATOM	1046	CD2	PHE A 106	-4.396	60.457	8.033	1.00	2.81
ATOM	1047	CE1	PHE A 106	-1.702	59.974	7.380	1.00	2.81
ATOM	1048	CE2	PHE A 106	-3.758	59.319	8.556	1.00	2.81
ATOM	1049	CZ	PHE A 106	-2.402	59.105	8.245	1.00	2.81
ATOM	1050	H	PHE A 106	-4.116	62.456	3.895	1.00	20.00
ATOM	1051	N	ASN A 107	-7.255	63.955	5.988	1.00	6.84
ATOM	1052	CA	ASN A 107	-7.863	65.278	5.759	1.00	6.84

121

ATOM	1053	C	ASN A 107	-7.295	66.277	6.714	1.00	6.84
ATOM	1054	O	ASN A 107	-7.481	66.185	7.922	1.00	6.84
ATOM	1055	CB	ASN A 107	-9.369	65.410	5.997	1.00	6.84
ATOM	1056	CG	ASN A 107	-10.175	64.699	4.954	1.00	6.84
ATOM	1057	OD1	ASN A 107	-10.677	65.231	3.975	1.00	6.84
ATOM	1058	ND2	ASN A 107	-10.299	63.426	5.256	1.00	6.84
ATOM	1059	H	ASN A 107	-7.478	63.414	6.795	1.00	20.00
ATOM	1060	1HD2	ASN A 107	-9.850	63.061	6.071	1.00	20.00
ATOM	1061	2HD2	ASN A 107	-10.834	62.817	4.673	1.00	20.00
ATOM	1062	N	LEU A 108	-6.609	67.239	6.111	1.00	5.08
ATOM	1063	CA	LEU A 108	-6.140	68.308	6.973	1.00	5.08
ATOM	1064	C	LEU A 108	-7.006	69.538	6.833	1.00	5.08
ATOM	1065	O	LEU A 108	-7.826	69.648	5.923	1.00	5.08
ATOM	1066	CB	LEU A 108	-4.661	68.566	6.699	1.00	5.08
ATOM	1067	CG	LEU A 108	-3.832	67.297	6.932	1.00	5.08
ATOM	1068	CD1	LEU A 108	-2.413	67.423	6.391	1.00	5.08
ATOM	1069	CD2	LEU A 108	-3.845	66.857	8.396	1.00	5.08
ATOM	1070	H	LEU A 108	-6.553	67.274	5.111	1.00	20.00
ATOM	1071	N	THR A 109	-6.793	70.436	7.797	1.00	3.97
ATOM	1072	CA	THR A 109	-7.583	71.659	7.816	1.00	3.97
ATOM	1073	C	THR A 109	-6.596	72.809	7.748	1.00	3.97
ATOM	1074	O	THR A 109	-5.409	72.624	7.969	1.00	3.97
ATOM	1075	CB	THR A 109	-8.413	71.698	9.115	1.00	3.97
ATOM	1076	OG1	THR A 109	-9.031	70.427	9.358	1.00	3.97

122

ATOM	1077	CG2	THR	A 109	-9.489	72.790	9.136	1.00	3.97
ATOM	1078	H	THR	A 109	-6.022	70.350	8.436	1.00	20.00
ATOM	1079	HG1	THR	A 109	-9.492	70.529	10.177	1.00	20.00
ATOM	1080	N	SER	A 110	-7.090	74.019	7.467	1.00	5.78
ATOM	1081	CA	SER	A 110	-6.181	75.132	7.727	1.00	5.78
ATOM	1082	C	SER	A 110	-5.717	75.216	9.180	1.00	5.78
ATOM	1083	O	SER	A 110	-6.457	74.892	10.103	1.00	5.78
ATOM	1084	CB	SER	A 110	-6.858	76.425	7.292	1.00	5.78
ATOM	1085	OG	SER	A 110	-7.383	76.244	5.972	1.00	5.78
ATOM	1086	H	SER	A 110	-8.020	74.186	7.139	1.00	20.00
ATOM	1087	HG	SER	A 110	-6.722	76.600	5.381	1.00	20.00
ATOM	1088	N	ALA	A 111	-4.456	75.673	9.307	1.00	23.23
ATOM	1089	CA	ALA	A 111	-3.794	76.025	10.569	1.00	23.23
ATOM	1090	C	ALA	A 111	-3.149	74.915	11.374	1.00	23.23
ATOM	1091	O	ALA	A 111	-2.361	75.193	12.274	1.00	23.23
ATOM	1092	CB	ALA	A 111	-4.675	76.865	11.508	1.00	23.23
ATOM	1093	H	ALA	A 111	-3.916	75.702	8.463	1.00	20.00
ATOM	1094	N	ASP	A 112	-3.484	73.655	11.047	1.00	12.39
ATOM	1095	CA	ASP	A 112	-2.809	72.652	11.861	1.00	12.39
ATOM	1096	C	ASP	A 112	-1.360	72.396	11.493	1.00	12.39
ATOM	1097	O	ASP	A 112	-0.903	72.732	10.405	1.00	12.39
ATOM	1098	CB	ASP	A 112	-3.661	71.388	12.018	1.00	12.39
ATOM	1099	CG	ASP	A 112	-3.767	70.469	10.816	1.00	12.39
ATOM	1100	OD1	ASP	A 112	-3.607	69.267	11.004	1.00	12.39

123

ATOM	1101	OD2	ASP	A	112	-4.052	70.934	9.720	1.00	12.39
ATOM	1102	H	ASP	A	112	-4.067	73.372	10.281	1.00	20.00
ATOM	1103	N	HIS	A	113	-0.645	71.849	12.492	1.00	16.60
ATOM	1104	CA	HIS	A	113	0.771	71.584	12.259	1.00	16.60
ATOM	1105	C	HIS	A	113	1.049	70.105	12.141	1.00	16.60
ATOM	1106	O	HIS	A	113	0.514	69.306	12.898	1.00	16.60
ATOM	1107	CB	HIS	A	113	1.655	72.098	13.395	1.00	16.60
ATOM	1108	CG	HIS	A	113	1.693	73.602	13.508	1.00	16.60
ATOM	1109	ND1	HIS	A	113	0.738	74.324	14.117	1.00	16.60
ATOM	1110	CD2	HIS	A	113	2.700	74.466	13.066	1.00	16.60
ATOM	1111	CE1	HIS	A	113	1.128	75.635	14.067	1.00	16.60
ATOM	1112	NE2	HIS	A	113	2.336	75.725	13.423	1.00	16.60
ATOM	1113	H	HIS	A	113	-1.107	71.541	13.328	1.00	20.00
ATOM	1114	HD1	HIS	A	113	-0.092	73.977	14.506	1.00	20.00
ATOM	1115	N	LEU	A	114	1.949	69.777	11.205	1.00	5.46
ATOM	1116	CA	LEU	A	114	2.475	68.413	11.254	1.00	5.46
ATOM	1117	C	LEU	A	114	3.926	68.404	11.683	1.00	5.46
ATOM	1118	O	LEU	A	114	4.682	69.309	11.346	1.00	5.46
ATOM	1119	CB	LEU	A	114	2.348	67.678	9.916	1.00	5.46
ATOM	1120	CG	LEU	A	114	0.964	67.659	9.261	1.00	5.46
ATOM	1121	CD1	LEU	A	114	0.945	66.690	8.088	1.00	5.46
ATOM	1122	CD2	LEU	A	114	-0.182	67.343	10.213	1.00	5.46
ATOM	1123	H	LEU	A	114	2.297	70.482	10.585	1.00	20.00
ATOM	1124	N	TYR	A	115	4.274	67.352	12.444	1.00	8.89

124

ATOM	1125	CA	TYR A 115	5.662	67.210	12.894	1.00	8.89
ATOM	1126	C	TYR A 115	6.174	65.820	12.623	1.00	8.89
ATOM	1127	O	TYR A 115	5.412	64.863	12.610	1.00	8.89
ATOM	1128	CB	TYR A 115	5.814	67.473	14.394	1.00	8.89
ATOM	1129	CG	TYR A 115	5.461	68.900	14.726	1.00	8.89
ATOM	1130	CD1	TYR A 115	6.421	69.912	14.523	1.00	8.89
ATOM	1131	CD2	TYR A 115	4.176	69.174	15.231	1.00	8.89
ATOM	1132	CE1	TYR A 115	6.073	71.243	14.807	1.00	8.89
ATOM	1133	CE2	TYR A 115	3.831	70.503	15.515	1.00	8.89
ATOM	1134	CZ	TYR A 115	4.777	71.522	15.280	1.00	8.89
ATOM	1135	OH	TYR A 115	4.414	72.834	15.511	1.00	8.89
ATOM	1136	H	TYR A 115	3.583	66.661	12.676	1.00	20.00
ATOM	1137	HH	TYR A 115	3.481	72.871	15.676	1.00	20.00
ATOM	1138	N	VAL A 116	7.494	65.743	12.391	1.00	5.15
ATOM	1139	CA	VAL A 116	8.070	64.434	12.085	1.00	5.15
ATOM	1140	C	VAL A 116	9.369	64.215	12.824	1.00	5.15
ATOM	1141	O	VAL A 116	10.402	64.765	12.464	1.00	5.15
ATOM	1142	CB	VAL A 116	8.284	64.281	10.577	1.00	5.15
ATOM	1143	CG1	VAL A 116	8.984	62.982	10.210	1.00	5.15
ATOM	1144	CG2	VAL A 116	6.955	64.328	9.853	1.00	5.15
ATOM	1145	H	VAL A 116	8.066	66.562	12.404	1.00	20.00
ATOM	1146	N	ASN A 117	9.263	63.388	13.872	1.00	8.77
ATOM	1147	CA	ASN A 117	10.485	63.210	14.650	1.00	8.77
ATOM	1148	C	ASN A 117	10.937	61.767	14.713	1.00	8.77

125

ATOM	1149	O	ASN A 117	10.154	60.829	14.595	1.00	8.77
ATOM	1150	CB	ASN A 117	10.350	63.800	16.061	1.00	8.77
ATOM	1151	CG	ASN A 117	10.177	65.309	16.010	1.00	8.77
ATOM	1152	OD1	ASN A 117	10.707	66.013	15.164	1.00	8.77
ATOM	1153	ND2	ASN A 117	9.376	65.790	16.966	1.00	8.77
ATOM	1154	H	ASN A 117	8.418	62.875	14.048	1.00	20.00
ATOM	1155	1HD2	ASN A 117	8.981	65.202	17.668	1.00	20.00
ATOM	1156	2HD2	ASN A 117	9.194	66.772	16.957	1.00	20.00
ATOM	1157	N	VAL A 118	12.261	61.657	14.908	1.00	2.80
ATOM	1158	CA	VAL A 118	12.889	60.363	15.168	1.00	2.80
ATOM	1159	C	VAL A 118	13.317	60.341	16.623	1.00	2.80
ATOM	1160	O	VAL A 118	13.598	61.390	17.189	1.00	2.80
ATOM	1161	CB	VAL A 118	14.106	60.198	14.240	1.00	2.80
ATOM	1162	CG1	VAL A 118	14.931	58.932	14.486	1.00	2.80
ATOM	1163	CG2	VAL A 118	13.686	60.300	12.780	1.00	2.80
ATOM	1164	H	VAL A 118	12.814	62.483	15.015	1.00	20.00
ATOM	1165	N	SER A 119	13.364	59.128	17.200	1.00	3.07
ATOM	1166	CA	SER A 119	13.914	59.016	18.551	1.00	3.07
ATOM	1167	C	SER A 119	15.367	59.474	18.716	1.00	3.07
ATOM	1168	O	SER A 119	15.669	60.363	19.502	1.00	3.07
ATOM	1169	CB	SER A 119	13.686	57.589	19.052	1.00	3.07
ATOM	1170	OG	SER A 119	14.115	56.654	18.053	1.00	3.07
ATOM	1171	H	SER A 119	13.064	58.308	16.706	1.00	20.00
ATOM	1172	HG	SER A 119	14.876	56.209	18.450	1.00	20.00

126

ATOM	1173	N	GLU A 120	16.257	58.852	17.922	1.00	12.56
ATOM	1174	CA	GLU A 120	17.662	59.245	18.058	1.00	12.56
ATOM	1175	C	GLU A 120	18.245	59.835	16.796	1.00	12.56
ATOM	1176	O	GLU A 120	18.428	59.174	15.782	1.00	12.56
ATOM	1177	CB	GLU A 120	18.576	58.093	18.498	1.00	12.56
ATOM	1178	CG	GLU A 120	18.296	57.424	19.851	1.00	12.56
ATOM	1179	CD	GLU A 120	17.012	56.613	19.830	1.00	12.56
ATOM	1180	OE1	GLU A 120	16.676	56.047	18.790	1.00	12.56
ATOM	1181	OE2	GLU A 120	16.340	56.562	20.857	1.00	12.56
ATOM	1182	H	GLU A 120	15.973	58.071	17.365	1.00	20.00
ATOM	1183	N	LEU A 121	18.572	61.127	16.897	1.00	16.20
ATOM	1184	CA	LEU A 121	19.092	61.724	15.669	1.00	16.20
ATOM	1185	C	LEU A 121	20.555	61.434	15.374	1.00	16.20
ATOM	1186	O	LEU A 121	21.031	61.580	14.255	1.00	16.20
ATOM	1187	CB	LEU A 121	18.721	63.205	15.560	1.00	16.20
ATOM	1188	CG	LEU A 121	17.226	63.441	15.290	1.00	16.20
ATOM	1189	CD1	LEU A 121	16.729	62.549	14.164	1.00	16.20
ATOM	1190	CD2	LEU A 121	16.310	63.322	16.510	1.00	16.20
ATOM	1191	H	LEU A 121	18.412	61.651	17.733	1.00	20.00
ATOM	1192	N	SER A 122	21.227	60.893	16.409	1.00	8.33
ATOM	1193	CA	SER A 122	22.535	60.272	16.188	1.00	8.33
ATOM	1194	C	SER A 122	22.568	59.195	15.112	1.00	8.33
ATOM	1195	O	SER A 122	23.584	58.940	14.479	1.00	8.33
ATOM	1196	CB	SER A 122	23.045	59.687	17.500	1.00	8.33

127

ATOM	1197	OG	SER A 122	22.731	60.587	18.567	1.00	8.33
ATOM	1198	H	SER A 122	20.883	60.940	17.347	1.00	20.00
ATOM	1199	HG	SER A 122	23.155	60.237	19.341	1.00	20.00
ATOM	1200	N	LEU A 123	21.385	58.577	14.931	1.00	10.07
ATOM	1201	CA	LEU A 123	21.259	57.556	13.894	1.00	10.07
ATOM	1202	C	LEU A 123	21.336	58.072	12.471	1.00	10.07
ATOM	1203	O	LEU A 123	21.589	57.318	11.540	1.00	10.07
ATOM	1204	CB	LEU A 123	19.918	56.851	14.007	1.00	10.07
ATOM	1205	CG	LEU A 123	19.596	56.197	15.341	1.00	10.07
ATOM	1206	CD1	LEU A 123	18.093	55.945	15.449	1.00	10.07
ATOM	1207	CD2	LEU A 123	20.438	54.948	15.593	1.00	10.07
ATOM	1208	H	LEU A 123	20.574	58.842	15.457	1.00	20.00
ATOM	1209	N	VAL A 124	21.025	59.371	12.325	1.00	5.90
ATOM	1210	CA	VAL A 124	20.726	59.799	10.964	1.00	5.90
ATOM	1211	C	VAL A 124	21.921	59.840	10.046	1.00	5.90
ATOM	1212	O	VAL A 124	22.982	60.387	10.323	1.00	5.90
ATOM	1213	CB	VAL A 124	19.940	61.116	10.948	1.00	5.90
ATOM	1214	CG1	VAL A 124	19.532	61.582	9.546	1.00	5.90
ATOM	1215	CG2	VAL A 124	18.682	60.926	11.782	1.00	5.90
ATOM	1216	H	VAL A 124	21.015	60.016	13.092	1.00	20.00
ATOM	1217	N	ASN A 125	21.657	59.217	8.896	1.00	5.82
ATOM	1218	CA	ASN A 125	22.640	59.347	7.835	1.00	5.82
ATOM	1219	C	ASN A 125	22.475	60.654	7.120	1.00	5.82
ATOM	1220	O	ASN A 125	21.375	61.039	6.750	1.00	5.82

128

ATOM	1221	CB	ASN A 125	22.501	58.207	6.835	1.00	5.82
ATOM	1222	CG	ASN A 125	22.928	56.936	7.511	1.00	5.82
ATOM	1223	OD1	ASN A 125	23.689	56.957	8.463	1.00	5.82
ATOM	1224	ND2	ASN A 125	22.402	55.826	6.977	1.00	5.82
ATOM	1225	H	ASN A 125	20.748	58.818	8.760	1.00	20.00
ATOM	1226	1HD2	ASN A 125	21.811	55.874	6.174	1.00	20.00
ATOM	1227	2HD2	ASN A 125	22.587	54.944	7.409	1.00	20.00
ATOM	1228	N	PHE A 126	23.629	61.297	6.914	1.00	7.35
ATOM	1229	CA	PHE A 126	23.582	62.373	5.934	1.00	7.35
ATOM	1230	C	PHE A 126	24.544	62.117	4.810	1.00	7.35
ATOM	1231	O	PHE A 126	25.128	63.023	4.233	1.00	7.35
ATOM	1232	CB	PHE A 126	23.870	63.740	6.546	1.00	7.35
ATOM	1233	CG	PHE A 126	22.917	64.028	7.676	1.00	7.35
ATOM	1234	CD1	PHE A 126	23.359	63.811	8.997	1.00	7.35
ATOM	1235	CD2	PHE A 126	21.621	64.520	7.402	1.00	7.35
ATOM	1236	CE1	PHE A 126	22.510	64.136	10.070	1.00	7.35
ATOM	1237	CE2	PHE A 126	20.773	64.851	8.476	1.00	7.35
ATOM	1238	CZ	PHE A 126	21.236	64.676	9.798	1.00	7.35
ATOM	1239	H	PHE A 126	24.485	61.035	7.360	1.00	20.00
ATOM	1240	N	GLU A 127	24.688	60.812	4.511	1.00	24.73
ATOM	1241	CA	GLU A 127	25.455	60.561	3.297	1.00	24.73
ATOM	1242	C	GLU A 127	24.765	61.137	2.073	1.00	24.73
ATOM	1243	O	GLU A 127	25.389	61.707	1.189	1.00	24.73
ATOM	1244	CB	GLU A 127	25.725	59.072	3.104	1.00	24.73

129

ATOM	1245	CG	GLU A 127	26.677	58.837	1.922	1.00	24.73
ATOM	1246	CD	GLU A 127	27.964	58.218	2.414	1.00	24.73
ATOM	1247	OE1	GLU A 127	28.272	57.109	1.979	1.00	24.73
ATOM	1248	OE2	GLU A 127	28.632	58.829	3.245	1.00	24.73
ATOM	1249	H	GLU A 127	24.181	60.106	5.002	1.00	20.00
ATOM	1250	N	GLU A 128	23.431	60.945	2.079	1.00	23.04
ATOM	1251	CA	GLU A 128	22.694	61.261	0.861	1.00	23.04
ATOM	1252	C	GLU A 128	21.313	61.807	1.171	1.00	23.04
ATOM	1253	O	GLU A 128	20.947	61.971	2.328	1.00	23.04
ATOM	1254	CB	GLU A 128	22.615	59.987	0.045	1.00	23.04
ATOM	1255	CG	GLU A 128	23.910	59.607	-0.685	1.00	23.04
ATOM	1256	CD	GLU A 128	23.939	60.144	-2.103	1.00	23.04
ATOM	1257	OE1	GLU A 128	22.997	60.832	-2.510	1.00	23.04
ATOM	1258	OE2	GLU A 128	24.913	59.852	-2.798	1.00	23.04
ATOM	1259	H	GLU A 128	22.928	60.568	2.862	1.00	20.00
ATOM	1260	N	SER A 129	20.537	62.056	0.099	1.00	19.86
ATOM	1261	CA	SER A 129	19.298	62.850	0.216	1.00	19.86
ATOM	1262	C	SER A 129	18.103	62.253	0.958	1.00	19.86
ATOM	1263	O	SER A 129	17.013	62.805	1.032	1.00	19.86
ATOM	1264	CB	SER A 129	18.861	63.281	-1.184	1.00	19.86
ATOM	1265	OG	SER A 129	20.026	63.459	-1.996	1.00	19.86
ATOM	1266	H	SER A 129	20.885	61.864	-0.824	1.00	20.00
ATOM	1267	HG	SER A 129	19.718	63.707	-2.867	1.00	20.00
ATOM	1268	N	GLN A 130	18.363	61.056	1.484	1.00	15.57

130

ATOM	1269	CA	GLN A 130	17.353	60.136	1.992	1.00	15.57
ATOM	1270	C	GLN A 130	16.283	60.634	2.962	1.00	15.57
ATOM	1271	O	GLN A 130	15.133	60.216	2.905	1.00	15.57
ATOM	1272	CB	GLN A 130	18.125	58.956	2.558	1.00	15.57
ATOM	1273	CG	GLN A 130	19.140	59.328	3.657	1.00	15.57
ATOM	1274	CD	GLN A 130	20.572	58.937	3.305	1.00	15.57
ATOM	1275	OE1	GLN A 130	21.535	59.345	3.944	1.00	15.57
ATOM	1276	NE2	GLN A 130	20.710	58.067	2.295	1.00	15.57
ATOM	1277	H	GLN A 130	19.321	60.784	1.462	1.00	20.00
ATOM	1278	1HE2	GLN A 130	20.003	57.812	1.637	1.00	20.00
ATOM	1279	2HE2	GLN A 130	21.612	57.658	2.183	1.00	20.00
ATOM	1280	N	THR A 131	16.719	61.510	3.877	1.00	3.96
ATOM	1281	CA	THR A 131	15.791	61.902	4.933	1.00	3.96
ATOM	1282	C	THR A 131	14.970	63.131	4.590	1.00	3.96
ATOM	1283	O	THR A 131	15.474	64.245	4.469	1.00	3.96
ATOM	1284	CB	THR A 131	16.558	62.045	6.253	1.00	3.96
ATOM	1285	OG1	THR A 131	17.098	60.768	6.631	1.00	3.96
ATOM	1286	CG2	THR A 131	15.726	62.628	7.400	1.00	3.96
ATOM	1287	H	THR A 131	17.641	61.887	3.823	1.00	20.00
ATOM	1288	HG1	THR A 131	17.691	60.951	7.349	1.00	20.00
ATOM	1289	N	PHE A 132	13.667	62.845	4.442	1.00	6.06
ATOM	1290	CA	PHE A 132	12.752	63.873	3.965	1.00	6.06
ATOM	1291	C	PHE A 132	11.362	63.754	4.556	1.00	6.06
ATOM	1292	O	PHE A 132	10.972	62.693	5.022	1.00	6.06

131

ATOM	1293	CB	PHE A 132	12.702	63.885	2.427	1.00	6.06
ATOM	1294	CG	PHE A 132	12.234	62.575	1.829	1.00	6.06
ATOM	1295	CD1	PHE A 132	10.884	62.175	1.949	1.00	6.06
ATOM	1296	CD2	PHE A 132	13.169	61.778	1.136	1.00	6.06
ATOM	1297	CE1	PHE A 132	10.467	60.957	1.382	1.00	6.06
ATOM	1298	CE2	PHE A 132	12.753	60.561	0.563	1.00	6.06
ATOM	1299	CZ	PHE A 132	11.407	60.162	0.695	1.00	6.06
ATOM	1300	H	PHE A 132	13.343	61.917	4.647	1.00	20.00
ATOM	1301	N	PHE A 133	10.628	64.873	4.477	1.00	7.15
ATOM	1302	CA	PHE A 133	9.214	64.866	4.855	1.00	7.15
ATOM	1303	C	PHE A 133	8.445	65.768	3.918	1.00	7.15
ATOM	1304	O	PHE A 133	8.868	66.881	3.647	1.00	7.15
ATOM	1305	CB	PHE A 133	9.052	65.335	6.310	1.00	7.15
ATOM	1306	CG	PHE A 133	7.611	65.586	6.714	1.00	7.15
ATOM	1307	CD1	PHE A 133	6.609	64.626	6.446	1.00	7.15
ATOM	1308	CD2	PHE A 133	7.299	66.794	7.375	1.00	7.15
ATOM	1309	CE1	PHE A 133	5.281	64.876	6.837	1.00	7.15
ATOM	1310	CE2	PHE A 133	5.972	67.039	7.779	1.00	7.15
ATOM	1311	CZ	PHE A 133	4.975	66.081	7.503	1.00	7.15
ATOM	1312	H	PHE A 133	11.065	65.710	4.134	1.00	20.00
ATOM	1313	N	GLY A 134	7.306	65.265	3.432	1.00	4.00
ATOM	1314	CA	GLY A 134	6.587	66.141	2.523	1.00	4.00
ATOM	1315	C	GLY A 134	5.111	65.853	2.424	1.00	4.00
ATOM	1316	O	GLY A 134	4.638	64.774	2.764	1.00	4.00

132

ATOM	1317	H	GLY A 134	6.958	64.355	3.670	1.00	20.00
ATOM	1318	N	LEU A 135	4.410	66.893	1.946	1.00	5.48
ATOM	1319	CA	LEU A 135	2.963	66.783	1.775	1.00	5.48
ATOM	1320	C	LEU A 135	2.573	67.208	0.387	1.00	5.48
ATOM	1321	O	LEU A 135	3.311	67.919	-0.285	1.00	5.48
ATOM	1322	CB	LEU A 135	2.154	67.712	2.683	1.00	5.48
ATOM	1323	CG	LEU A 135	2.479	67.767	4.168	1.00	5.48
ATOM	1324	CD1	LEU A 135	1.468	68.655	4.892	1.00	5.48
ATOM	1325	CD2	LEU A 135	2.584	66.394	4.809	1.00	5.48
ATOM	1326	H	LEU A 135	4.910	67.671	1.560	1.00	20.00
ATOM	1327	N	TYR A 136	1.345	66.809	0.030	1.00	5.12
ATOM	1328	CA	TYR A 136	0.694	67.444	-1.113	1.00	5.12
ATOM	1329	C	TYR A 136	-0.799	67.241	-1.096	1.00	5.12
ATOM	1330	O	TYR A 136	-1.284	66.190	-0.703	1.00	5.12
ATOM	1331	CB	TYR A 136	1.278	66.980	-2.454	1.00	5.12
ATOM	1332	CG	TYR A 136	1.350	65.477	-2.571	1.00	5.12
ATOM	1333	CD1	TYR A 136	2.412	64.790	-1.951	1.00	5.12
ATOM	1334	CD2	TYR A 136	0.372	64.808	-3.330	1.00	5.12
ATOM	1335	CE1	TYR A 136	2.541	63.408	-2.156	1.00	5.12
ATOM	1336	CE2	TYR A 136	0.509	63.428	-3.543	1.00	5.12
ATOM	1337	CZ	TYR A 136	1.609	62.754	-2.982	1.00	5.12
ATOM	1338	OH	TYR A 136	1.767	61.412	-3.258	1.00	5.12
ATOM	1339	H	TYR A 136	0.911	66.058	0.534	1.00	20.00
ATOM	1340	HH	TYR A 136	0.909	61.010	-3.263	1.00	20.00

133

ATOM	1341	N	LYS A 137	-1.507	68.291	-1.538	1.00	11.54
ATOM	1342	CA	LYS A 137	-2.953	68.117	-1.654	1.00	11.54
ATOM	1343	C	LYS A 137	-3.344	67.290	-2.869	1.00	11.54
ATOM	1344	O	LYS A 137	-2.754	67.419	-3.936	1.00	11.54
ATOM	1345	CB	LYS A 137	-3.665	69.482	-1.621	1.00	11.54
ATOM	1346	CG	LYS A 137	-5.187	69.346	-1.504	1.00	11.54
ATOM	1347	CD	LYS A 137	-5.992	70.630	-1.322	1.00	11.54
ATOM	1348	CE	LYS A 137	-7.486	70.304	-1.403	1.00	11.54
ATOM	1349	NZ	LYS A 137	-8.302	71.450	-0.976	1.00	11.54
ATOM	1350	H	LYS A 137	-1.020	69.113	-1.839	1.00	20.00
ATOM	1351	1HZ	LYS A 137	-9.308	71.233	-1.116	1.00	20.00
ATOM	1352	2HZ	LYS A 137	-8.173	71.604	0.050	1.00	20.00
ATOM	1353	3HZ	LYS A 137	-8.047	72.322	-1.482	1.00	20.00
ATOM	1354	N	LEU A 138	-4.353	66.438	-2.633	1.00	2.56
ATOM	1355	CA	LEU A 138	-4.970	65.690	-3.725	1.00	2.56
ATOM	1356	C	LEU A 138	-6.144	66.433	-4.378	1.00	2.56
ATOM	1357	O	LEU A 138	-6.847	65.833	-5.193	1.00	2.56
ATOM	1358	CB	LEU A 138	-5.401	64.309	-3.210	1.00	2.56
ATOM	1359	CG	LEU A 138	-4.306	63.538	-2.464	1.00	2.56
ATOM	1360	CD1	LEU A 138	-4.866	62.281	-1.807	1.00	2.56
ATOM	1361	CD2	LEU A 138	-3.096	63.225	-3.345	1.00	2.56
ATOM	1362	OXT	LEU A 138	-6.365	67.610	-4.073	1.00	2.56
ATOM	1363	H	LEU A 138	-4.752	66.418	-1.714	1.00	20.00
ATOM	1364	N	ARG B 1	-2.937	62.603	-15.335	1.00	5.73

134

ATOM	1365	CA	ARG B	1	-2.035	63.134	-16.365	1.00	5.73
ATOM	1366	C	ARG B	1	-0.958	62.103	-16.634	1.00	5.73
ATOM	1367	O	ARG B	1	-1.307	60.944	-16.804	1.00	5.73
ATOM	1368	CB	ARG B	1	-1.504	64.518	-15.977	1.00	5.73
ATOM	1369	CG	ARG B	1	-2.513	65.637	-16.220	1.00	5.73
ATOM	1370	CD	ARG B	1	-1.898	67.011	-15.960	1.00	5.73
ATOM	1371	NE	ARG B	1	-2.866	68.071	-16.230	1.00	5.73
ATOM	1372	CZ	ARG B	1	-3.105	69.035	-15.314	1.00	5.73
ATOM	1373	NH1	ARG B	1	-3.990	69.989	-15.599	1.00	5.73
ATOM	1374	NH2	ARG B	1	-2.471	69.032	-14.139	1.00	5.73
ATOM	1375	1H	ARG B	1	-3.784	63.195	-15.230	1.00	20.00
ATOM	1376	2H	ARG B	1	-3.197	61.641	-15.643	1.00	20.00
ATOM	1377	3H	ARG B	1	-2.432	62.534	-14.428	1.00	20.00
ATOM	1378	HE	ARG B	1	-3.320	68.068	-17.123	1.00	20.00
ATOM	1379	1HH1	ARG B	1	-4.193	70.723	-14.951	1.00	20.00
ATOM	1380	2HH1	ARG B	1	-4.476	69.987	-16.474	1.00	20.00
ATOM	1381	1HH2	ARG B	1	-2.614	69.754	-13.462	1.00	20.00
ATOM	1382	2HH2	ARG B	1	-1.839	68.293	-13.898	1.00	20.00
ATOM	1383	N	LYS B	2	0.318	62.537	-16.655	1.00	19.49
ATOM	1384	CA	LYS B	2	1.393	61.594	-16.965	1.00	19.49
ATOM	1385	C	LYS B	2	1.627	60.661	-15.819	1.00	19.49
ATOM	1386	O	LYS B	2	1.798	61.091	-14.685	1.00	19.49
ATOM	1387	CB	LYS B	2	2.732	62.274	-17.247	1.00	19.49
ATOM	1388	CG	LYS B	2	2.778	63.147	-18.491	1.00	19.49

135

ATOM	1389	CD	LYS B	2	2.066	64.470	-18.286	1.00	19.49
ATOM	1390	CE	LYS B	2	2.193	65.340	-19.507	1.00	19.49
ATOM	1391	NZ	LYS B	2	1.180	65.110	-20.544	1.00	19.49
ATOM	1392	H	LYS B	2	0.597	63.447	-16.360	1.00	20.00
ATOM	1393	1HZ	LYS B	2	1.214	65.974	-21.140	1.00	20.00
ATOM	1394	2HZ	LYS B	2	1.405	64.257	-21.095	1.00	20.00
ATOM	1395	3HZ	LYS B	2	0.233	65.037	-20.128	1.00	20.00
ATOM	1396	N	VAL B	3	1.581	59.377	-16.177	1.00	4.59
ATOM	1397	CA	VAL B	3	1.753	58.335	-15.177	1.00	4.59
ATOM	1398	C	VAL B	3	2.608	57.262	-15.816	1.00	4.59
ATOM	1399	O	VAL B	3	2.582	57.072	-17.030	1.00	4.59
ATOM	1400	CB	VAL B	3	0.379	57.792	-14.718	1.00	4.59
ATOM	1401	CG1	VAL B	3	0.475	56.648	-13.705	1.00	4.59
ATOM	1402	CG2	VAL B	3	-0.487	58.909	-14.131	1.00	4.59
ATOM	1403	H	VAL B	3	1.494	59.105	-17.136	1.00	20.00
ATOM	1404	N	ALA B	4	3.368	56.603	-14.938	1.00	5.22
ATOM	1405	CA	ALA B	4	4.135	55.432	-15.315	1.00	5.22
ATOM	1406	C	ALA B	4	4.150	54.517	-14.117	1.00	5.22
ATOM	1407	O	ALA B	4	4.200	54.973	-12.981	1.00	5.22
ATOM	1408	CB	ALA B	4	5.576	55.815	-15.653	1.00	5.22
ATOM	1409	H	ALA B	4	3.349	56.867	-13.969	1.00	20.00
ATOM	1410	N	HIS B	5	4.111	53.221	-14.421	1.00	4.76
ATOM	1411	CA	HIS B	5	4.349	52.235	-13.371	1.00	4.76
ATOM	1412	C	HIS B	5	4.993	51.074	-14.063	1.00	4.76

136

ATOM	1413	O	HIS B	5	4.331	50.490	-14.896	1.00	4.76
ATOM	1414	CB	HIS B	5	3.032	51.774	-12.730	1.00	4.76
ATOM	1415	CG	HIS B	5	3.317	50.760	-11.644	1.00	4.76
ATOM	1416	ND1	HIS B	5	3.511	51.104	-10.365	1.00	4.76
ATOM	1417	CD2	HIS B	5	3.455	49.372	-11.763	1.00	4.76
ATOM	1418	CE1	HIS B	5	3.773	49.951	-9.680	1.00	4.76
ATOM	1419	NE2	HIS B	5	3.740	48.886	-10.533	1.00	4.76
ATOM	1420	H	HIS B	5	3.968	52.930	-15.371	1.00	20.00
ATOM	1421	HD1	HIS B	5	3.469	52.017	-10.008	1.00	20.00
ATOM	1422	N	LEU B	6	6.259	50.801	-13.732	1.00	6.04
ATOM	1423	CA	LEU B	6	7.023	49.785	-14.455	1.00	6.04
ATOM	1424	C	LEU B	6	7.455	48.665	-13.559	1.00	6.04
ATOM	1425	O	LEU B	6	7.694	48.882	-12.380	1.00	6.04
ATOM	1426	CB	LEU B	6	8.319	50.358	-14.995	1.00	6.04
ATOM	1427	CG	LEU B	6	8.147	51.555	-15.901	1.00	6.04
ATOM	1428	CD1	LEU B	6	9.510	52.012	-16.382	1.00	6.04
ATOM	1429	CD2	LEU B	6	7.204	51.258	-17.060	1.00	6.04
ATOM	1430	H	LEU B	6	6.704	51.325	-13.009	1.00	20.00
ATOM	1431	N	THR B	7	7.595	47.482	-14.168	1.00	3.03
ATOM	1432	CA	THR B	7	8.116	46.387	-13.358	1.00	3.03
ATOM	1433	C	THR B	7	9.485	45.927	-13.817	1.00	3.03
ATOM	1434	O	THR B	7	9.911	46.196	-14.935	1.00	3.03
ATOM	1435	CB	THR B	7	7.112	45.234	-13.336	1.00	3.03
ATOM	1436	OG1	THR B	7	6.655	44.949	-14.663	1.00	3.03

137

ATOM	1437	CG2	THR	B	7	5.923	45.549	-12.423	1.00	3.03
ATOM	1438	H	THR	B	7	7.403	47.340	-15.143	1.00	20.00
ATOM	1439	HG1	THR	B	7	6.334	44.057	-14.655	1.00	20.00
ATOM	1440	N	GLY	B	8	10.169	45.241	-12.885	1.00	3.29
ATOM	1441	CA	GLY	B	8	11.479	44.700	-13.245	1.00	3.29
ATOM	1442	C	GLY	B	8	11.416	43.393	-14.016	1.00	3.29
ATOM	1443	O	GLY	B	8	10.604	42.517	-13.740	1.00	3.29
ATOM	1444	H	GLY	B	8	9.769	45.109	-11.974	1.00	20.00
ATOM	1445	N	LYS	B	9	12.331	43.292	-14.996	1.00	6.71
ATOM	1446	CA	LYS	B	9	12.359	42.070	-15.801	1.00	6.71
ATOM	1447	C	LYS	B	9	12.776	40.805	-15.075	1.00	6.71
ATOM	1448	O	LYS	B	9	13.951	40.545	-14.840	1.00	6.71
ATOM	1449	CB	LYS	B	9	13.256	42.205	-17.028	1.00	6.71
ATOM	1450	CG	LYS	B	9	12.803	43.248	-18.036	1.00	6.71
ATOM	1451	CD	LYS	B	9	13.558	43.111	-19.356	1.00	6.71
ATOM	1452	CE	LYS	B	9	13.034	44.076	-20.419	1.00	6.71
ATOM	1453	NZ	LYS	B	9	14.003	44.169	-21.520	1.00	6.71
ATOM	1454	H	LYS	B	9	12.937	44.069	-15.182	1.00	20.00
ATOM	1455	1HZ	LYS	B	9	13.760	44.969	-22.136	1.00	20.00
ATOM	1456	2HZ	LYS	B	9	14.946	44.419	-21.127	1.00	20.00
ATOM	1457	3HZ	LYS	B	9	14.076	43.284	-22.051	1.00	20.00
ATOM	1458	N	SER	B	10	11.747	39.985	-14.810	1.00	13.61
ATOM	1459	CA	SER	B	10	11.964	38.612	-14.334	1.00	13.61
ATOM	1460	C	SER	B	10	13.071	37.832	-15.017	1.00	13.61

138

ATOM	1461	O	SER B	10	13.970	37.261	-14.409	1.00	13.61
ATOM	1462	CB	SER B	10	10.673	37.804	-14.424	1.00	13.61
ATOM	1463	OG	SER B	10	9.604	38.576	-13.884	1.00	13.61
ATOM	1464	H	SER B	10	10.839	40.413	-14.779	1.00	20.00
ATOM	1465	HG	SER B	10	8.872	37.982	-13.776	1.00	20.00
ATOM	1466	N	ASN B	11	12.970	37.830	-16.352	1.00	8.64
ATOM	1467	CA	ASN B	11	14.102	37.232	-17.049	1.00	8.64
ATOM	1468	C	ASN B	11	15.041	38.261	-17.633	1.00	8.64
ATOM	1469	O	ASN B	11	15.192	38.429	-18.836	1.00	8.64
ATOM	1470	CB	ASN B	11	13.657	36.153	-18.048	1.00	8.64
ATOM	1471	CG	ASN B	11	13.192	34.864	-17.360	1.00	8.64
ATOM	1472	OD1	ASN B	11	12.646	33.972	-17.994	1.00	8.64
ATOM	1473	ND2	ASN B	11	13.420	34.765	-16.037	1.00	8.64
ATOM	1474	H	ASN B	11	12.213	38.284	-16.820	1.00	20.00
ATOM	1475	1HD2	ASN B	11	13.855	35.461	-15.458	1.00	20.00
ATOM	1476	2HD2	ASN B	11	13.115	33.917	-15.609	1.00	20.00
ATOM	1477	N	SER B	12	15.692	38.936	-16.679	1.00	14.76
ATOM	1478	CA	SER B	12	16.852	39.723	-17.067	1.00	14.76
ATOM	1479	C	SER B	12	18.084	39.073	-16.486	1.00	14.76
ATOM	1480	O	SER B	12	18.003	38.271	-15.563	1.00	14.76
ATOM	1481	CB	SER B	12	16.722	41.173	-16.597	1.00	14.76
ATOM	1482	OG	SER B	12	17.626	41.998	-17.338	1.00	14.76
ATOM	1483	H	SER B	12	15.500	38.780	-15.708	1.00	20.00
ATOM	1484	HG	SER B	12	17.326	42.893	-17.220	1.00	20.00

139

ATOM	1485	N	ARG B	13	19.233	39.424	-17.081	1.00	14.62
ATOM	1486	CA	ARG B	13	20.459	38.887	-16.492	1.00	14.62
ATOM	1487	C	ARG B	13	20.732	39.464	-15.113	1.00	14.62
ATOM	1488	O	ARG B	13	20.252	40.533	-14.771	1.00	14.62
ATOM	1489	CB	ARG B	13	21.651	39.127	-17.421	1.00	14.62
ATOM	1490	CG	ARG B	13	21.465	38.479	-18.792	1.00	14.62
ATOM	1491	CD	ARG B	13	22.723	38.571	-19.661	1.00	14.62
ATOM	1492	NE	ARG B	13	22.569	37.794	-20.893	1.00	14.62
ATOM	1493	CZ	ARG B	13	22.814	36.463	-20.915	1.00	14.62
ATOM	1494	NH1	ARG B	13	22.591	35.776	-22.032	1.00	14.62
ATOM	1495	NH2	ARG B	13	23.270	35.837	-19.829	1.00	14.62
ATOM	1496	H	ARG B	13	19.207	40.156	-17.765	1.00	20.00
ATOM	1497	HE	ARG B	13	22.226	38.279	-21.699	1.00	20.00
ATOM	1498	1HH1	ARG B	13	22.754	34.790	-22.080	1.00	20.00
ATOM	1499	2HH1	ARG B	13	22.251	36.238	-22.852	1.00	20.00
ATOM	1500	1HH2	ARG B	13	23.434	34.851	-19.812	1.00	20.00
ATOM	1501	2HH2	ARG B	13	23.457	36.362	-18.998	1.00	20.00
ATOM	1502	N	SER B	14	21.549	38.731	-14.340	1.00	5.58
ATOM	1503	CA	SER B	14	21.812	39.197	-12.977	1.00	5.58
ATOM	1504	C	SER B	14	22.520	40.535	-12.807	1.00	5.58
ATOM	1505	O	SER B	14	22.519	41.117	-11.732	1.00	5.58
ATOM	1506	CB	SER B	14	22.559	38.112	-12.209	1.00	5.58
ATOM	1507	OG	SER B	14	22.065	36.832	-12.622	1.00	5.58
ATOM	1508	H	SER B	14	21.798	37.787	-14.558	1.00	20.00

140

ATOM	1509	HG	SER B	14	22.136	36.270	-11.860	1.00	20.00
ATOM	1510	N	MET B	15	23.138	40.993	-13.914	1.00	11.01
ATOM	1511	CA	MET B	15	23.705	42.340	-13.849	1.00	11.01
ATOM	1512	C	MET B	15	22.714	43.511	-13.896	1.00	11.01
ATOM	1513	O	MET B	15	22.716	44.325	-12.986	1.00	11.01
ATOM	1514	CB	MET B	15	24.874	42.528	-14.832	1.00	11.01
ATOM	1515	CG	MET B	15	25.998	41.498	-14.706	1.00	11.01
ATOM	1516	SD	MET B	15	27.322	41.796	-15.892	1.00	11.01
ATOM	1517	CE	MET B	15	27.838	43.418	-15.302	1.00	11.01
ATOM	1518	H	MET B	15	23.109	40.463	-14.757	1.00	20.00
ATOM	1519	N	PRO B	16	21.872	43.632	-14.966	1.00	6.76
ATOM	1520	CA	PRO B	16	20.965	44.786	-14.986	1.00	6.76
ATOM	1521	C	PRO B	16	19.665	44.616	-14.206	1.00	6.76
ATOM	1522	O	PRO B	16	19.076	43.549	-14.101	1.00	6.76
ATOM	1523	CB	PRO B	16	20.716	44.959	-16.485	1.00	6.76
ATOM	1524	CG	PRO B	16	20.694	43.532	-17.028	1.00	6.76
ATOM	1525	CD	PRO B	16	21.773	42.846	-16.199	1.00	6.76
ATOM	1526	N	LEU B	17	19.206	45.781	-13.720	1.00	6.37
ATOM	1527	CA	LEU B	17	17.781	45.908	-13.424	1.00	6.37
ATOM	1528	C	LEU B	17	17.143	46.560	-14.627	1.00	6.37
ATOM	1529	O	LEU B	17	17.528	47.653	-15.017	1.00	6.37
ATOM	1530	CB	LEU B	17	17.564	46.791	-12.191	1.00	6.37
ATOM	1531	CG	LEU B	17	16.128	46.859	-11.658	1.00	6.37
ATOM	1532	CD1	LEU B	17	15.573	45.486	-11.265	1.00	6.37

141

ATOM	1533	CD2	LEU B	17	16.021	47.859	-10.505	1.00	6.37
ATOM	1534	H	LEU B	17	19.764	46.605	-13.794	1.00	20.00
ATOM	1535	N	GLU B	18	16.186	45.843	-15.221	1.00	14.08
ATOM	1536	CA	GLU B	18	15.596	46.473	-16.394	1.00	14.08
ATOM	1537	C	GLU B	18	14.112	46.640	-16.190	1.00	14.08
ATOM	1538	O	GLU B	18	13.490	45.838	-15.505	1.00	14.08
ATOM	1539	CB	GLU B	18	15.912	45.659	-17.648	1.00	14.08
ATOM	1540	CG	GLU B	18	16.059	46.515	-18.916	1.00	14.08
ATOM	1541	CD	GLU B	18	16.075	45.650	-20.167	1.00	14.08
ATOM	1542	OE1	GLU B	18	16.395	44.465	-20.108	1.00	14.08
ATOM	1543	OE2	GLU B	18	15.688	46.124	-21.232	1.00	14.08
ATOM	1544	H	GLU B	18	15.837	44.981	-14.855	1.00	20.00
ATOM	1545	N	TRP B	19	13.583	47.722	-16.774	1.00	6.20
ATOM	1546	CA	TRP B	19	12.151	47.934	-16.600	1.00	6.20
ATOM	1547	C	TRP B	19	11.337	47.428	-17.775	1.00	6.20
ATOM	1548	O	TRP B	19	11.859	47.205	-18.862	1.00	6.20
ATOM	1549	CB	TRP B	19	11.865	49.412	-16.339	1.00	6.20
ATOM	1550	CG	TRP B	19	12.506	49.881	-15.052	1.00	6.20
ATOM	1551	CD1	TRP B	19	13.518	50.846	-14.929	1.00	6.20
ATOM	1552	CD2	TRP B	19	12.237	49.442	-13.701	1.00	6.20
ATOM	1553	NE1	TRP B	19	13.879	51.019	-13.629	1.00	6.20
ATOM	1554	CE2	TRP B	19	13.115	50.173	-12.833	1.00	6.20
ATOM	1555	CE3	TRP B	19	11.337	48.504	-13.154	1.00	6.20
ATOM	1556	CZ2	TRP B	19	13.085	49.938	-11.441	1.00	6.20

142

ATOM	1557	CZ3	TRP	B	19	11.313	48.280	-11.763	1.00	6.20
ATOM	1558	CH2	TRP	B	19	12.185	48.991	-10.909	1.00	6.20
ATOM	1559	H	TRP	B	19	14.125	48.305	-17.378	1.00	20.00
ATOM	1560	HE1	TRP	B	19	14.576	51.627	-13.305	1.00	20.00
ATOM	1561	N	GLU	B	20	10.034	47.266	-17.500	1.00	5.13
ATOM	1562	CA	GLU	B	20	9.142	46.757	-18.537	1.00	5.13
ATOM	1563	C	GLU	B	20	7.800	47.449	-18.566	1.00	5.13
ATOM	1564	O	GLU	B	20	7.310	47.882	-17.530	1.00	5.13
ATOM	1565	CB	GLU	B	20	8.919	45.262	-18.340	1.00	5.13
ATOM	1566	CG	GLU	B	20	9.485	44.456	-19.508	1.00	5.13
ATOM	1567	CD	GLU	B	20	9.237	42.972	-19.312	1.00	5.13
ATOM	1568	OE1	GLU	B	20	8.122	42.600	-18.951	1.00	5.13
ATOM	1569	OE2	GLU	B	20	10.158	42.187	-19.534	1.00	5.13
ATOM	1570	H	GLU	B	20	9.712	47.331	-16.553	1.00	20.00
ATOM	1571	N	ASP	B	21	7.248	47.482	-19.802	1.00	13.73
ATOM	1572	CA	ASP	B	21	5.954	48.123	-20.064	1.00	13.73
ATOM	1573	C	ASP	B	21	4.760	47.192	-20.205	1.00	13.73
ATOM	1574	O	ASP	B	21	3.641	47.477	-19.793	1.00	13.73
ATOM	1575	CB	ASP	B	21	5.995	49.036	-21.295	1.00	13.73
ATOM	1576	CG	ASP	B	21	7.170	49.993	-21.267	1.00	13.73
ATOM	1577	OD1	ASP	B	21	7.639	50.358	-22.342	1.00	13.73
ATOM	1578	OD2	ASP	B	21	7.623	50.366	-20.186	1.00	13.73
ATOM	1579	H	ASP	B	21	7.815	47.200	-20.571	1.00	20.00
ATOM	1580	N	THR	B	22	5.024	46.037	-20.816	1.00	11.65

143

ATOM	1581	CA	THR	B	22	3.851	45.207	-21.073	1.00	11.65
ATOM	1582	C	THR	B	22	3.541	44.196	-19.981	1.00	11.65
ATOM	1583	O	THR	B	22	3.677	42.987	-20.122	1.00	11.65
ATOM	1584	CB	THR	B	22	3.953	44.603	-22.475	1.00	11.65
ATOM	1585	OG1	THR	B	22	4.317	45.647	-23.389	1.00	11.65
ATOM	1586	CG2	THR	B	22	2.654	43.933	-22.940	1.00	11.65
ATOM	1587	H	THR	B	22	5.938	45.799	-21.132	1.00	20.00
ATOM	1588	HG1	THR	B	22	4.335	45.272	-24.258	1.00	20.00
ATOM	1589	N	TYR	B	23	3.094	44.781	-18.861	1.00	6.57
ATOM	1590	CA	TYR	B	23	2.693	43.947	-17.734	1.00	6.57
ATOM	1591	C	TYR	B	23	1.345	44.418	-17.222	1.00	6.57
ATOM	1592	O	TYR	B	23	0.938	45.543	-17.481	1.00	6.57
ATOM	1593	CB	TYR	B	23	3.798	43.961	-16.660	1.00	6.57
ATOM	1594	CG	TYR	B	23	3.492	43.041	-15.496	1.00	6.57
ATOM	1595	CD1	TYR	B	23	3.030	43.598	-14.284	1.00	6.57
ATOM	1596	CD2	TYR	B	23	3.665	41.652	-15.659	1.00	6.57
ATOM	1597	CE1	TYR	B	23	2.702	42.740	-13.222	1.00	6.57
ATOM	1598	CE2	TYR	B	23	3.344	40.795	-14.593	1.00	6.57
ATOM	1599	CZ	TYR	B	23	2.853	41.350	-13.394	1.00	6.57
ATOM	1600	OH	TYR	B	23	2.500	40.513	-12.356	1.00	6.57
ATOM	1601	H	TYR	B	23	2.973	45.780	-18.851	1.00	20.00
ATOM	1602	HH	TYR	B	23	2.824	39.635	-12.510	1.00	20.00
ATOM	1603	N	GLY	B	24	0.670	43.497	-16.498	1.00	5.63
ATOM	1604	CA	GLY	B	24	-0.703	43.702	-16.025	1.00	5.63

144

ATOM	1605	C	GLY B	24	-1.050	45.118	-15.618	1.00	5.63
ATOM	1606	O	GLY B	24	-1.892	45.777	-16.217	1.00	5.63
ATOM	1607	H	GLY B	24	1.118	42.621	-16.332	1.00	20.00
ATOM	1608	N	ILE B	25	-0.341	45.579	-14.574	1.00	5.38
ATOM	1609	CA	ILE B	25	-0.527	47.010	-14.405	1.00	5.38
ATOM	1610	C	ILE B	25	0.742	47.811	-14.553	1.00	5.38
ATOM	1611	O	ILE B	25	1.286	48.396	-13.627	1.00	5.38
ATOM	1612	CB	ILE B	25	-1.321	47.376	-13.153	1.00	5.38
ATOM	1613	CG1	ILE B	25	-2.448	46.363	-12.908	1.00	5.38
ATOM	1614	CG2	ILE B	25	-1.881	48.780	-13.392	1.00	5.38
ATOM	1615	CD1	ILE B	25	-2.995	46.321	-11.485	1.00	5.38
ATOM	1616	H	ILE B	25	0.309	45.038	-14.040	1.00	20.00
ATOM	1617	N	VAL B	26	1.167	47.811	-15.818	1.00	4.68
ATOM	1618	CA	VAL B	26	2.240	48.716	-16.181	1.00	4.68
ATOM	1619	C	VAL B	26	1.778	49.691	-17.243	1.00	4.68
ATOM	1620	O	VAL B	26	1.171	49.339	-18.246	1.00	4.68
ATOM	1621	CB	VAL B	26	3.479	47.926	-16.590	1.00	4.68
ATOM	1622	CG1	VAL B	26	4.515	48.837	-17.216	1.00	4.68
ATOM	1623	CG2	VAL B	26	4.090	47.225	-15.379	1.00	4.68
ATOM	1624	H	VAL B	26	0.734	47.247	-16.526	1.00	20.00
ATOM	1625	N	LEU B	27	2.034	50.966	-16.911	1.00	5.09
ATOM	1626	CA	LEU B	27	1.449	52.017	-17.739	1.00	5.09
ATOM	1627	C	LEU B	27	2.401	53.101	-18.118	1.00	5.09
ATOM	1628	O	LEU B	27	3.452	53.289	-17.513	1.00	5.09

145

ATOM	1629	CB	LEU B	27	0.305	52.723	-17.039	1.00	5.09
ATOM	1630	CG	LEU B	27	-0.552	51.709	-16.329	1.00	5.09
ATOM	1631	CD1	LEU B	27	-0.966	52.266	-14.972	1.00	5.09
ATOM	1632	CD2	LEU B	27	-1.581	51.067	-17.269	1.00	5.09
ATOM	1633	H	LEU B	27	2.571	51.146	-16.086	1.00	20.00
ATOM	1634	N	LEU B	28	1.884	53.824	-19.126	1.00	7.30
ATOM	1635	CA	LEU B	28	2.567	54.936	-19.752	1.00	7.30
ATOM	1636	C	LEU B	28	1.549	55.965	-20.212	1.00	7.30
ATOM	1637	O	LEU B	28	0.592	55.617	-20.892	1.00	7.30
ATOM	1638	CB	LEU B	28	3.319	54.376	-20.958	1.00	7.30
ATOM	1639	CG	LEU B	28	4.099	55.444	-21.707	1.00	7.30
ATOM	1640	CD1	LEU B	28	4.988	56.179	-20.723	1.00	7.30
ATOM	1641	CD2	LEU B	28	4.860	54.900	-22.915	1.00	7.30
ATOM	1642	H	LEU B	28	1.013	53.559	-19.540	1.00	20.00
ATOM	1643	N	SER B	29	1.837	57.231	-19.862	1.00	16.57
ATOM	1644	CA	SER B	29	1.051	58.324	-20.438	1.00	16.57
ATOM	1645	C	SER B	29	1.894	59.556	-20.704	1.00	16.57
ATOM	1646	O	SER B	29	2.071	60.393	-19.831	1.00	16.57
ATOM	1647	CB	SER B	29	-0.113	58.706	-19.518	1.00	16.57
ATOM	1648	OG	SER B	29	-0.892	57.552	-19.197	1.00	16.57
ATOM	1649	H	SER B	29	2.516	57.368	-19.138	1.00	20.00
ATOM	1650	HG	SER B	29	-1.574	57.830	-18.604	1.00	20.00
ATOM	1651	N	GLY B	30	2.433	59.646	-21.934	1.00	4.20
ATOM	1652	CA	GLY B	30	3.245	60.833	-22.238	1.00	4.20

146

ATOM	1653	C	GLY B	30	4.710	60.762	-21.821	1.00	4.20
ATOM	1654	O	GLY B	30	5.582	61.427	-22.363	1.00	4.20
ATOM	1655	H	GLY B	30	2.315	58.915	-22.606	1.00	20.00
ATOM	1656	N	VAL B	31	4.957	59.904	-20.823	1.00	3.10
ATOM	1657	CA	VAL B	31	6.350	59.619	-20.483	1.00	3.10
ATOM	1658	C	VAL B	31	6.927	58.775	-21.622	1.00	3.10
ATOM	1659	O	VAL B	31	6.182	58.264	-22.451	1.00	3.10
ATOM	1660	CB	VAL B	31	6.350	58.914	-19.102	1.00	3.10
ATOM	1661	CG1	VAL B	31	7.718	58.487	-18.560	1.00	3.10
ATOM	1662	CG2	VAL B	31	5.614	59.780	-18.077	1.00	3.10
ATOM	1663	H	VAL B	31	4.226	59.313	-20.495	1.00	20.00
ATOM	1664	N	LYS B	32	8.253	58.643	-21.656	1.00	18.46
ATOM	1665	CA	LYS B	32	8.752	57.633	-22.580	1.00	18.46
ATOM	1666	C	LYS B	32	9.828	56.828	-21.904	1.00	18.46
ATOM	1667	O	LYS B	32	10.568	57.346	-21.080	1.00	18.46
ATOM	1668	CB	LYS B	32	9.251	58.285	-23.874	1.00	18.46
ATOM	1669	CG	LYS B	32	9.612	57.287	-24.980	1.00	18.46
ATOM	1670	CD	LYS B	32	10.032	57.977	-26.273	1.00	18.46
ATOM	1671	CE	LYS B	32	11.231	58.903	-26.084	1.00	18.46
ATOM	1672	NZ	LYS B	32	11.475	59.598	-27.353	1.00	18.46
ATOM	1673	H	LYS B	32	8.846	59.148	-21.026	1.00	20.00
ATOM	1674	1HZ	LYS B	32	12.267	60.261	-27.240	1.00	20.00
ATOM	1675	2HZ	LYS B	32	11.692	58.899	-28.092	1.00	20.00
ATOM	1676	3HZ	LYS B	32	10.617	60.124	-27.617	1.00	20.00

147

ATOM	1677	N	TYR B	33	9.880	55.545	-22.275	1.00	6.60
ATOM	1678	CA	TYR B	33	10.983	54.766	-21.735	1.00	6.60
ATOM	1679	C	TYR B	33	12.116	54.735	-22.717	1.00	6.60
ATOM	1680	O	TYR B	33	11.920	54.625	-23.922	1.00	6.60
ATOM	1681	CB	TYR B	33	10.512	53.362	-21.366	1.00	6.60
ATOM	1682	CG	TYR B	33	9.247	53.516	-20.563	1.00	6.60
ATOM	1683	CD1	TYR B	33	8.019	53.173	-21.156	1.00	6.60
ATOM	1684	CD2	TYR B	33	9.329	54.041	-19.261	1.00	6.60
ATOM	1685	CE1	TYR B	33	6.839	53.358	-20.423	1.00	6.60
ATOM	1686	CE2	TYR B	33	8.147	54.265	-18.545	1.00	6.60
ATOM	1687	CZ	TYR B	33	6.922	53.921	-19.135	1.00	6.60
ATOM	1688	OH	TYR B	33	5.770	54.173	-18.423	1.00	6.60
ATOM	1689	H	TYR B	33	9.269	55.151	-22.961	1.00	20.00
ATOM	1690	HH	TYR B	33	5.709	53.591	-17.673	1.00	20.00
ATOM	1691	N	LYS B	34	13.313	54.882	-22.152	1.00	11.73
ATOM	1692	CA	LYS B	34	14.439	54.807	-23.066	1.00	11.73
ATOM	1693	C	LYS B	34	15.414	53.710	-22.667	1.00	11.73
ATOM	1694	O	LYS B	34	15.039	52.549	-22.586	1.00	11.73
ATOM	1695	CB	LYS B	34	15.026	56.211	-23.263	1.00	11.73
ATOM	1696	CG	LYS B	34	15.784	56.336	-24.585	1.00	11.73
ATOM	1697	CD	LYS B	34	16.356	57.731	-24.803	1.00	11.73
ATOM	1698	CE	LYS B	34	17.181	57.796	-26.085	1.00	11.73
ATOM	1699	NZ	LYS B	34	17.616	59.180	-26.307	1.00	11.73
ATOM	1700	H	LYS B	34	13.379	55.065	-21.167	1.00	20.00

148

ATOM	1701	1HZ	LYS	B	34	18.227	59.223	-27.148	1.00	20.00
ATOM	1702	2HZ	LYS	B	34	16.779	59.777	-26.456	1.00	20.00
ATOM	1703	3HZ	LYS	B	34	18.135	59.523	-25.473	1.00	20.00
ATOM	1704	N	LYS	B	35	16.673	54.091	-22.389	1.00	6.70
ATOM	1705	CA	LYS	B	35	17.605	53.057	-21.948	1.00	6.70
ATOM	1706	C	LYS	B	35	17.466	52.778	-20.461	1.00	6.70
ATOM	1707	O	LYS	B	35	18.296	53.161	-19.650	1.00	6.70
ATOM	1708	CB	LYS	B	35	19.032	53.471	-22.317	1.00	6.70
ATOM	1709	CG	LYS	B	35	19.220	53.710	-23.819	1.00	6.70
ATOM	1710	CD	LYS	B	35	20.602	54.284	-24.139	1.00	6.70
ATOM	1711	CE	LYS	B	35	20.825	54.515	-25.635	1.00	6.70
ATOM	1712	NZ	LYS	B	35	22.139	55.142	-25.835	1.00	6.70
ATOM	1713	H	LYS	B	35	16.959	55.046	-22.366	1.00	20.00
ATOM	1714	1HZ	LYS	B	35	22.324	55.256	-26.853	1.00	20.00
ATOM	1715	2HZ	LYS	B	35	22.157	56.071	-25.369	1.00	20.00
ATOM	1716	3HZ	LYS	B	35	22.875	54.537	-25.418	1.00	20.00
ATOM	1717	N	GLY	B	36	16.335	52.120	-20.147	1.00	3.55
ATOM	1718	CA	GLY	B	36	16.037	51.813	-18.746	1.00	3.55
ATOM	1719	C	GLY	B	36	15.702	53.015	-17.871	1.00	3.55
ATOM	1720	O	GLY	B	36	15.893	53.006	-16.662	1.00	3.55
ATOM	1721	H	GLY	B	36	15.712	51.860	-20.890	1.00	20.00
ATOM	1722	N	GLY	B	37	15.191	54.060	-18.542	1.00	4.03
ATOM	1723	CA	GLY	B	37	14.923	55.271	-17.774	1.00	4.03
ATOM	1724	C	GLY	B	37	13.723	56.023	-18.283	1.00	4.03

149

ATOM	1725	O	GLY B	37	13.267	55.800	-19.402	1.00	4.03
ATOM	1726	H	GLY B	37	15.022	54.024	-19.524	1.00	20.00
ATOM	1727	N	LEU B	38	13.227	56.901	-17.396	1.00	5.45
ATOM	1728	CA	LEU B	38	11.996	57.610	-17.747	1.00	5.45
ATOM	1729	C	LEU B	38	12.278	58.998	-18.260	1.00	5.45
ATOM	1730	O	LEU B	38	12.997	59.757	-17.630	1.00	5.45
ATOM	1731	CB	LEU B	38	11.023	57.759	-16.568	1.00	5.45
ATOM	1732	CG	LEU B	38	10.741	56.537	-15.691	1.00	5.45
ATOM	1733	CD1	LEU B	38	9.403	56.672	-14.972	1.00	5.45
ATOM	1734	CD2	LEU B	38	10.781	55.213	-16.431	1.00	5.45
ATOM	1735	H	LEU B	38	13.712	57.058	-16.531	1.00	20.00
ATOM	1736	N	VAL B	39	11.664	59.299	-19.411	1.00	2.74
ATOM	1737	CA	VAL B	39	11.708	60.675	-19.903	1.00	2.74
ATOM	1738	C	VAL B	39	10.461	61.426	-19.476	1.00	2.74
ATOM	1739	O	VAL B	39	9.345	60.988	-19.735	1.00	2.74
ATOM	1740	CB	VAL B	39	11.821	60.711	-21.435	1.00	2.74
ATOM	1741	CG1	VAL B	39	12.109	62.130	-21.937	1.00	2.74
ATOM	1742	CG2	VAL B	39	12.842	59.704	-21.966	1.00	2.74
ATOM	1743	H	VAL B	39	11.116	58.595	-19.864	1.00	20.00
ATOM	1744	N	ILE B	40	10.691	62.572	-18.818	1.00	15.04
ATOM	1745	CA	ILE B	40	9.525	63.344	-18.386	1.00	15.04
ATOM	1746	C	ILE B	40	8.975	64.260	-19.476	1.00	15.04
ATOM	1747	O	ILE B	40	9.686	65.007	-20.136	1.00	15.04
ATOM	1748	CB	ILE B	40	9.823	64.084	-17.062	1.00	15.04

150

ATOM	1749	CG1	ILE B	40	9.938	63.084	-15.905	1.00	15.04
ATOM	1750	CG2	ILE B	40	8.721	65.079	-16.692	1.00	15.04
ATOM	1751	CD1	ILE B	40	11.290	62.394	-15.729	1.00	15.04
ATOM	1752	H	ILE B	40	11.634	62.859	-18.616	1.00	20.00
ATOM	1753	N	ASN B	41	7.644	64.142	-19.638	1.00	16.19
ATOM	1754	CA	ASN B	41	6.938	64.933	-20.650	1.00	16.19
ATOM	1755	C	ASN B	41	6.778	66.408	-20.315	1.00	16.19
ATOM	1756	O	ASN B	41	6.972	67.278	-21.154	1.00	16.19
ATOM	1757	CB	ASN B	41	5.561	64.308	-20.911	1.00	16.19
ATOM	1758	CG	ASN B	41	4.884	64.784	-22.196	1.00	16.19
ATOM	1759	OD1	ASN B	41	4.669	64.029	-23.129	1.00	16.19
ATOM	1760	ND2	ASN B	41	4.456	66.052	-22.196	1.00	16.19
ATOM	1761	H	ASN B	41	7.170	63.468	-19.075	1.00	20.00
ATOM	1762	1HD2	ASN B	41	4.608	66.715	-21.465	1.00	20.00
ATOM	1763	2HD2	ASN B	41	3.974	66.360	-23.014	1.00	20.00
ATOM	1764	N	GLU B	42	6.338	66.662	-19.074	1.00	4.33
ATOM	1765	CA	GLU B	42	5.914	68.031	-18.787	1.00	4.33
ATOM	1766	C	GLU B	42	6.497	68.543	-17.496	1.00	4.33
ATOM	1767	O	GLU B	42	6.958	67.793	-16.648	1.00	4.33
ATOM	1768	CB	GLU B	42	4.386	68.120	-18.726	1.00	4.33
ATOM	1769	CG	GLU B	42	3.711	68.762	-19.948	1.00	4.33
ATOM	1770	CD	GLU B	42	2.214	68.473	-19.919	1.00	4.33
ATOM	1771	OE1	GLU B	42	1.572	68.756	-18.903	1.00	4.33
ATOM	1772	OE2	GLU B	42	1.699	67.914	-20.897	1.00	4.33

151

ATOM	1773	H	GLU B	42	6.316	65.982	-18.339	1.00	20.00
ATOM	1774	N	THR B	43	6.421	69.869	-17.368	1.00	2.66
ATOM	1775	CA	THR B	43	6.788	70.427	-16.075	1.00	2.66
ATOM	1776	C	THR B	43	5.698	70.214	-15.037	1.00	2.66
ATOM	1777	O	THR B	43	4.499	70.270	-15.318	1.00	2.66
ATOM	1778	CB	THR B	43	7.133	71.908	-16.261	1.00	2.66
ATOM	1779	OG1	THR B	43	8.013	72.045	-17.382	1.00	2.66
ATOM	1780	CG2	THR B	43	7.750	72.562	-15.020	1.00	2.66
ATOM	1781	H	THR B	43	6.113	70.458	-18.114	1.00	20.00
ATOM	1782	HG1	THR B	43	8.287	72.953	-17.402	1.00	20.00
ATOM	1783	N	GLY B	44	6.166	69.962	-13.813	1.00	2.64
ATOM	1784	CA	GLY B	44	5.217	69.955	-12.712	1.00	2.64
ATOM	1785	C	GLY B	44	5.668	69.028	-11.619	1.00	2.64
ATOM	1786	O	GLY B	44	6.769	68.494	-11.641	1.00	2.64
ATOM	1787	H	GLY B	44	7.148	69.796	-13.661	1.00	20.00
ATOM	1788	N	LEU B	45	4.751	68.860	-10.662	1.00	5.33
ATOM	1789	CA	LEU B	45	5.085	67.931	-9.596	1.00	5.33
ATOM	1790	C	LEU B	45	4.807	66.510	-9.993	1.00	5.33
ATOM	1791	O	LEU B	45	3.782	66.188	-10.577	1.00	5.33
ATOM	1792	CB	LEU B	45	4.323	68.311	-8.339	1.00	5.33
ATOM	1793	CG	LEU B	45	4.818	69.669	-7.859	1.00	5.33
ATOM	1794	CD1	LEU B	45	3.733	70.465	-7.151	1.00	5.33
ATOM	1795	CD2	LEU B	45	6.104	69.539	-7.048	1.00	5.33
ATOM	1796	H	LEU B	45	3.838	69.256	-10.719	1.00	20.00

152

ATOM	1797	N	TYR B	46	5.787	65.684	-9.652	1.00	3.53
ATOM	1798	CA	TYR B	46	5.579	64.264	-9.838	1.00	3.53
ATOM	1799	C	TYR B	46	5.808	63.591	-8.512	1.00	3.53
ATOM	1800	O	TYR B	46	6.676	63.979	-7.736	1.00	3.53
ATOM	1801	CB	TYR B	46	6.525	63.703	-10.907	1.00	3.53
ATOM	1802	CG	TYR B	46	6.153	64.174	-12.299	1.00	3.53
ATOM	1803	CD1	TYR B	46	6.502	65.475	-12.725	1.00	3.53
ATOM	1804	CD2	TYR B	46	5.469	63.281	-13.148	1.00	3.53
ATOM	1805	CE1	TYR B	46	6.153	65.894	-14.020	1.00	3.53
ATOM	1806	CE2	TYR B	46	5.126	63.695	-14.445	1.00	3.53
ATOM	1807	CZ	TYR B	46	5.468	64.997	-14.866	1.00	3.53
ATOM	1808	OH	TYR B	46	5.116	65.393	-16.144	1.00	3.53
ATOM	1809	H	TYR B	46	6.616	66.022	-9.201	1.00	20.00
ATOM	1810	HH	TYR B	46	4.694	64.668	-16.581	1.00	20.00
ATOM	1811	N	PHE B	47	4.987	62.563	-8.294	1.00	3.38
ATOM	1812	CA	PHE B	47	5.343	61.642	-7.232	1.00	3.38
ATOM	1813	C	PHE B	47	6.117	60.500	-7.842	1.00	3.38
ATOM	1814	O	PHE B	47	5.688	59.851	-8.791	1.00	3.38
ATOM	1815	CB	PHE B	47	4.093	61.173	-6.491	1.00	3.38
ATOM	1816	CG	PHE B	47	4.436	60.359	-5.261	1.00	3.38
ATOM	1817	CD1	PHE B	47	4.694	61.025	-4.046	1.00	3.38
ATOM	1818	CD2	PHE B	47	4.473	58.950	-5.337	1.00	3.38
ATOM	1819	CE1	PHE B	47	4.965	60.279	-2.883	1.00	3.38
ATOM	1820	CE2	PHE B	47	4.742	58.199	-4.177	1.00	3.38

153

ATOM	1821	CZ	PHE B	47	4.976	58.871	-2.959	1.00	3.38
ATOM	1822	H	PHE B	47	4.276	62.339	-8.962	1.00	20.00
ATOM	1823	N	VAL B	48	7.306	60.352	-7.259	1.00	2.79
ATOM	1824	CA	VAL B	48	8.243	59.330	-7.693	1.00	2.79
ATOM	1825	C	VAL B	48	8.276	58.245	-6.641	1.00	2.79
ATOM	1826	O	VAL B	48	8.586	58.519	-5.489	1.00	2.79
ATOM	1827	CB	VAL B	48	9.624	59.984	-7.845	1.00	2.79
ATOM	1828	CG1	VAL B	48	10.687	59.002	-8.336	1.00	2.79
ATOM	1829	CG2	VAL B	48	9.542	61.234	-8.726	1.00	2.79
ATOM	1830	H	VAL B	48	7.543	60.947	-6.488	1.00	20.00
ATOM	1831	N	TYR B	49	7.943	57.021	-7.067	1.00	3.73
ATOM	1832	CA	TYR B	49	8.012	55.927	-6.102	1.00	3.73
ATOM	1833	C	TYR B	49	8.701	54.721	-6.690	1.00	3.73
ATOM	1834	O	TYR B	49	8.713	54.528	-7.899	1.00	3.73
ATOM	1835	CB	TYR B	49	6.620	55.541	-5.576	1.00	3.73
ATOM	1836	CG	TYR B	49	5.711	55.073	-6.692	1.00	3.73
ATOM	1837	CD1	TYR B	49	5.725	53.714	-7.069	1.00	3.73
ATOM	1838	CD2	TYR B	49	4.882	56.014	-7.332	1.00	3.73
ATOM	1839	CE1	TYR B	49	4.911	53.292	-8.130	1.00	3.73
ATOM	1840	CE2	TYR B	49	4.067	55.591	-8.392	1.00	3.73
ATOM	1841	CZ	TYR B	49	4.093	54.237	-8.777	1.00	3.73
ATOM	1842	OH	TYR B	49	3.291	53.816	-9.819	1.00	3.73
ATOM	1843	H	TYR B	49	7.677	56.848	-8.020	1.00	20.00
ATOM	1844	HH	TYR B	49	3.118	54.550	-10.406	1.00	20.00

154

ATOM	1845	N	SER B	50	9.248	53.906	-5.783	1.00	5.02
ATOM	1846	CA	SER B	50	9.844	52.663	-6.257	1.00	5.02
ATOM	1847	C	SER B	50	9.951	51.664	-5.133	1.00	5.02
ATOM	1848	O	SER B	50	10.089	52.034	-3.973	1.00	5.02
ATOM	1849	CB	SER B	50	11.212	52.937	-6.889	1.00	5.02
ATOM	1850	OG	SER B	50	11.819	51.710	-7.302	1.00	5.02
ATOM	1851	H	SER B	50	9.239	54.138	-4.805	1.00	20.00
ATOM	1852	HG	SER B	50	12.405	51.902	-8.020	1.00	20.00
ATOM	1853	N	LYS B	51	9.876	50.386	-5.521	1.00	6.04
ATOM	1854	CA	LYS B	51	10.122	49.364	-4.517	1.00	6.04
ATOM	1855	C	LYS B	51	10.911	48.207	-5.077	1.00	6.04
ATOM	1856	O	LYS B	51	10.713	47.791	-6.211	1.00	6.04
ATOM	1857	CB	LYS B	51	8.821	48.885	-3.871	1.00	6.04
ATOM	1858	CG	LYS B	51	9.132	48.324	-2.491	1.00	6.04
ATOM	1859	CD	LYS B	51	7.946	48.007	-1.603	1.00	6.04
ATOM	1860	CE	LYS B	51	8.484	47.686	-0.212	1.00	6.04
ATOM	1861	NZ	LYS B	51	7.398	47.117	0.581	1.00	6.04
ATOM	1862	H	LYS B	51	9.811	50.160	-6.497	1.00	20.00
ATOM	1863	1HZ	LYS B	51	7.682	46.966	1.564	1.00	20.00
ATOM	1864	2HZ	LYS B	51	6.604	47.786	0.545	1.00	20.00
ATOM	1865	3HZ	LYS B	51	7.086	46.220	0.165	1.00	20.00
ATOM	1866	N	VAL B	52	11.823	47.721	-4.221	1.00	4.38
ATOM	1867	CA	VAL B	52	12.590	46.529	-4.566	1.00	4.38
ATOM	1868	C	VAL B	52	12.647	45.555	-3.423	1.00	4.38

155

ATOM	1869	O	VAL B	52	12.506	45.898	-2.250	1.00	4.38
ATOM	1870	CB	VAL B	52	14.021	46.856	-4.973	1.00	4.38
ATOM	1871	CG1	VAL B	52	14.076	47.461	-6.371	1.00	4.38
ATOM	1872	CG2	VAL B	52	14.701	47.698	-3.894	1.00	4.38
ATOM	1873	H	VAL B	52	11.935	48.148	-3.320	1.00	20.00
ATOM	1874	N	TYR B	53	12.865	44.305	-3.848	1.00	6.58
ATOM	1875	CA	TYR B	53	12.999	43.242	-2.868	1.00	6.58
ATOM	1876	C	TYR B	53	14.224	42.432	-3.113	1.00	6.58
ATOM	1877	O	TYR B	53	14.646	42.174	-4.236	1.00	6.58
ATOM	1878	CB	TYR B	53	11.808	42.293	-2.864	1.00	6.58
ATOM	1879	CG	TYR B	53	10.620	42.980	-2.253	1.00	6.58
ATOM	1880	CD1	TYR B	53	10.088	42.461	-1.062	1.00	6.58
ATOM	1881	CD2	TYR B	53	10.085	44.118	-2.886	1.00	6.58
ATOM	1882	CE1	TYR B	53	8.999	43.123	-0.487	1.00	6.58
ATOM	1883	CE2	TYR B	53	9.003	44.778	-2.312	1.00	6.58
ATOM	1884	CZ	TYR B	53	8.477	44.264	-1.122	1.00	6.58
ATOM	1885	OH	TYR B	53	7.387	44.900	-0.577	1.00	6.58
ATOM	1886	H	TYR B	53	12.906	44.099	-4.827	1.00	20.00
ATOM	1887	HH	TYR B	53	6.681	44.721	-1.206	1.00	20.00
ATOM	1888	N	PHE B	54	14.760	42.045	-1.963	1.00	6.05
ATOM	1889	CA	PHE B	54	16.004	41.312	-1.998	1.00	6.05
ATOM	1890	C	PHE B	54	15.823	40.024	-1.260	1.00	6.05
ATOM	1891	O	PHE B	54	15.083	39.964	-0.285	1.00	6.05
ATOM	1892	CB	PHE B	54	17.105	42.100	-1.304	1.00	6.05

156

ATOM	1893	CG	PHE B	54	17.166	43.518	-1.812	1.00	6.05
ATOM	1894	CD1	PHE B	54	16.982	44.571	-0.893	1.00	6.05
ATOM	1895	CD2	PHE B	54	17.422	43.768	-3.176	1.00	6.05
ATOM	1896	CE1	PHE B	54	17.131	45.899	-1.331	1.00	6.05
ATOM	1897	CE2	PHE B	54	17.566	45.093	-3.614	1.00	6.05
ATOM	1898	CZ	PHE B	54	17.459	46.143	-2.680	1.00	6.05
ATOM	1899	H	PHE B	54	14.344	42.270	-1.079	1.00	20.00
ATOM	1900	N	ARG B	55	16.526	39.015	-1.765	1.00	19.70
ATOM	1901	CA	ARG B	55	16.603	37.727	-1.098	1.00	19.70
ATOM	1902	C	ARG B	55	18.021	37.259	-1.120	1.00	19.70
ATOM	1903	O	ARG B	55	18.864	37.720	-1.878	1.00	19.70
ATOM	1904	CB	ARG B	55	15.869	36.631	-1.875	1.00	19.70
ATOM	1905	CG	ARG B	55	14.605	36.029	-1.265	1.00	19.70
ATOM	1906	CD	ARG B	55	13.722	35.199	-2.191	1.00	19.70
ATOM	1907	NE	ARG B	55	14.354	34.010	-2.725	1.00	19.70
ATOM	1908	CZ	ARG B	55	13.407	33.083	-3.011	1.00	19.70
ATOM	1909	NH1	ARG B	55	13.834	31.913	-3.459	1.00	19.70
ATOM	1910	NH2	ARG B	55	12.082	33.279	-2.883	1.00	19.70
ATOM	1911	H	ARG B	55	16.851	39.058	-2.711	1.00	20.00
ATOM	1912	HE	ARG B	55	15.340	33.798	-2.649	1.00	20.00
ATOM	1913	1HH1	ARG B	55	14.211	31.927	-4.367	1.00	20.00
ATOM	1914	2HH1	ARG B	55	13.827	31.014	-2.997	1.00	20.00
ATOM	1915	1HH2	ARG B	55	11.486	32.457	-2.945	1.00	20.00
ATOM	1916	2HH2	ARG B	55	11.707	34.227	-2.766	1.00	20.00

157

ATOM	1917	N	GLY B	56	18.187	36.218	-0.312	1.00	3.53
ATOM	1918	CA	GLY B	56	19.319	35.361	-0.579	1.00	3.53
ATOM	1919	C	GLY B	56	19.209	34.163	0.307	1.00	3.53
ATOM	1920	O	GLY B	56	18.407	34.109	1.234	1.00	3.53
ATOM	1921	H	GLY B	56	17.503	35.955	0.372	1.00	20.00
ATOM	1922	N	GLN B	57	20.060	33.208	-0.036	1.00	16.13
ATOM	1923	CA	GLN B	57	20.209	32.098	0.872	1.00	16.13
ATOM	1924	C	GLN B	57	21.595	32.176	1.461	1.00	16.13
ATOM	1925	O	GLN B	57	22.529	32.523	0.747	1.00	16.13
ATOM	1926	CB	GLN B	57	19.964	30.836	0.074	1.00	16.13
ATOM	1927	CG	GLN B	57	19.750	29.677	1.023	1.00	16.13
ATOM	1928	CD	GLN B	57	19.263	28.515	0.211	1.00	16.13
ATOM	1929	OE1	GLN B	57	19.868	28.041	-0.737	1.00	16.13
ATOM	1930	NE2	GLN B	57	18.090	28.083	0.623	1.00	16.13
ATOM	1931	H	GLN B	57	20.692	33.287	-0.806	1.00	20.00
ATOM	1932	1HE2	GLN B	57	17.528	28.462	1.360	1.00	20.00
ATOM	1933	2HE2	GLN B	57	17.709	27.342	0.078	1.00	20.00
ATOM	1934	N	SER B	58	21.672	31.894	2.779	1.00	30.56
ATOM	1935	CA	SER B	58	22.937	32.099	3.488	1.00	30.56
ATOM	1936	C	SER B	58	23.348	33.560	3.488	1.00	30.56
ATOM	1937	O	SER B	58	22.668	34.423	2.936	1.00	30.56
ATOM	1938	CB	SER B	58	24.052	31.188	2.952	1.00	30.56
ATOM	1939	OG	SER B	58	23.563	29.846	2.851	1.00	30.56
ATOM	1940	H	SER B	58	20.856	31.697	3.319	1.00	20.00

158

ATOM	1941	HG	SER B	58	24.153	29.391	2.263	1.00	20.00
ATOM	1942	N	CYS B	59	24.473	33.821	4.168	1.00	24.24
ATOM	1943	CA	CYS B	59	24.721	35.240	4.358	1.00	24.24
ATOM	1944	C	CYS B	59	26.179	35.604	4.410	1.00	24.24
ATOM	1945	O	CYS B	59	26.993	34.974	5.074	1.00	24.24
ATOM	1946	CB	CYS B	59	24.017	35.730	5.610	1.00	24.24
ATOM	1947	SG	CYS B	59	22.424	34.925	5.943	1.00	24.24
ATOM	1948	H	CYS B	59	25.047	33.142	4.623	1.00	20.00
ATOM	1949	N	ASN B	60	26.445	36.674	3.655	1.00	8.07
ATOM	1950	CA	ASN B	60	27.803	37.181	3.505	1.00	8.07
ATOM	1951	C	ASN B	60	27.712	38.679	3.715	1.00	8.07
ATOM	1952	O	ASN B	60	26.626	39.204	3.926	1.00	8.07
ATOM	1953	CB	ASN B	60	28.348	36.873	2.101	1.00	8.07
ATOM	1954	CG	ASN B	60	28.566	35.385	1.862	1.00	8.07
ATOM	1955	OD1	ASN B	60	27.762	34.525	2.191	1.00	8.07
ATOM	1956	ND2	ASN B	60	29.712	35.110	1.230	1.00	8.07
ATOM	1957	H	ASN B	60	25.694	37.178	3.230	1.00	20.00
ATOM	1958	1HD2	ASN B	60	30.349	35.821	0.941	1.00	20.00
ATOM	1959	2HD2	ASN B	60	29.904	34.149	1.039	1.00	20.00
ATOM	1960	N	ASN B	61	28.864	39.359	3.639	1.00	15.42
ATOM	1961	CA	ASN B	61	28.756	40.807	3.837	1.00	15.42
ATOM	1962	C	ASN B	61	28.540	41.551	2.535	1.00	15.42
ATOM	1963	O	ASN B	61	29.457	41.673	1.734	1.00	15.42
ATOM	1964	CB	ASN B	61	29.990	41.379	4.541	1.00	15.42

159

ATOM	1965	CG	ASN B	61	30.169	40.772	5.918	1.00	15.42
ATOM	1966	OD1	ASN B	61	29.305	40.820	6.782	1.00	15.42
ATOM	1967	ND2	ASN B	61	31.360	40.190	6.090	1.00	15.42
ATOM	1968	H	ASN B	61	29.712	38.924	3.343	1.00	20.00
ATOM	1969	1HD2	ASN B	61	32.042	40.177	5.361	1.00	20.00
ATOM	1970	2HD2	ASN B	61	31.552	39.770	6.975	1.00	20.00
ATOM	1971	N	LEU B	62	27.296	42.037	2.365	1.00	19.58
ATOM	1972	CA	LEU B	62	26.949	42.800	1.158	1.00	19.58
ATOM	1973	C	LEU B	62	25.910	43.872	1.451	1.00	19.58
ATOM	1974	O	LEU B	62	24.813	43.581	1.907	1.00	19.58
ATOM	1975	CB	LEU B	62	26.404	41.888	0.050	1.00	19.58
ATOM	1976	CG	LEU B	62	27.456	41.075	-0.713	1.00	19.58
ATOM	1977	CD1	LEU B	62	26.808	40.058	-1.652	1.00	19.58
ATOM	1978	CD2	LEU B	62	28.453	41.971	-1.451	1.00	19.58
ATOM	1979	H	LEU B	62	26.591	41.845	3.048	1.00	20.00
ATOM	1980	N	PRO B	63	26.292	45.145	1.194	1.00	9.44
ATOM	1981	CA	PRO B	63	25.327	46.240	1.359	1.00	9.44
ATOM	1982	C	PRO B	63	24.362	46.327	0.187	1.00	9.44
ATOM	1983	O	PRO B	63	24.732	46.155	-0.963	1.00	9.44
ATOM	1984	CB	PRO B	63	26.254	47.453	1.455	1.00	9.44
ATOM	1985	CG	PRO B	63	27.442	47.106	0.553	1.00	9.44
ATOM	1986	CD	PRO B	63	27.612	45.604	0.765	1.00	9.44
ATOM	1987	N	LEU B	64	23.098	46.610	0.523	1.00	5.10
ATOM	1988	CA	LEU B	64	22.149	46.685	-0.586	1.00	5.10

160

ATOM	1989	C	LEU B	64	21.731	48.123	-0.793	1.00	5.10
ATOM	1990	O	LEU B	64	21.449	48.822	0.175	1.00	5.10
ATOM	1991	CB	LEU B	64	20.913	45.821	-0.305	1.00	5.10
ATOM	1992	CG	LEU B	64	21.125	44.624	0.639	1.00	5.10
ATOM	1993	CD1	LEU B	64	19.793	44.030	1.081	1.00	5.10
ATOM	1994	CD2	LEU B	64	22.076	43.551	0.107	1.00	5.10
ATOM	1995	H	LEU B	64	22.795	46.760	1.466	1.00	20.00
ATOM	1996	N	SER B	65	21.696	48.556	-2.057	1.00	3.51
ATOM	1997	CA	SER B	65	21.241	49.929	-2.224	1.00	3.51
ATOM	1998	C	SER B	65	20.139	50.073	-3.245	1.00	3.51
ATOM	1999	O	SER B	65	20.023	49.294	-4.182	1.00	3.51
ATOM	2000	CB	SER B	65	22.418	50.866	-2.518	1.00	3.51
ATOM	2001	OG	SER B	65	22.900	50.675	-3.851	1.00	3.51
ATOM	2002	H	SER B	65	22.020	48.015	-2.839	1.00	20.00
ATOM	2003	HG	SER B	65	23.809	50.944	-3.862	1.00	20.00
ATOM	2004	N	HIS B	66	19.330	51.113	-3.009	1.00	11.85
ATOM	2005	CA	HIS B	66	18.265	51.404	-3.954	1.00	11.85
ATOM	2006	C	HIS B	66	18.102	52.890	-4.158	1.00	11.85
ATOM	2007	O	HIS B	66	17.670	53.607	-3.263	1.00	11.85
ATOM	2008	CB	HIS B	66	16.957	50.808	-3.463	1.00	11.85
ATOM	2009	CG	HIS B	66	15.926	51.036	-4.531	1.00	11.85
ATOM	2010	ND1	HIS B	66	14.974	51.976	-4.456	1.00	11.85
ATOM	2011	CD2	HIS B	66	15.795	50.347	-5.732	1.00	11.85
ATOM	2012	CE1	HIS B	66	14.232	51.876	-5.592	1.00	11.85

161

ATOM	2013	NE2	HIS	B	66	14.735	50.874	-6.376	1.00	11.85
ATOM	2014	H	HIS	B	66	19.438	51.641	-2.165	1.00	20.00
ATOM	2015	HD1	HIS	B	66	14.870	52.654	-3.764	1.00	20.00
ATOM	2016	N	LYS	B	67	18.490	53.327	-5.359	1.00	4.98
ATOM	2017	CA	LYS	B	67	18.563	54.774	-5.512	1.00	4.98
ATOM	2018	C	LYS	B	67	17.905	55.256	-6.792	1.00	4.98
ATOM	2019	O	LYS	B	67	18.078	54.678	-7.861	1.00	4.98
ATOM	2020	CB	LYS	B	67	20.027	55.217	-5.434	1.00	4.98
ATOM	2021	CG	LYS	B	67	20.811	54.729	-4.205	1.00	4.98
ATOM	2022	CD	LYS	B	67	22.318	54.883	-4.410	1.00	4.98
ATOM	2023	CE	LYS	B	67	23.203	54.587	-3.199	1.00	4.98
ATOM	2024	NZ	LYS	B	67	24.111	55.731	-3.002	1.00	4.98
ATOM	2025	H	LYS	B	67	18.772	52.703	-6.096	1.00	20.00
ATOM	2026	1HZ	LYS	B	67	24.581	55.693	-2.081	1.00	20.00
ATOM	2027	2HZ	LYS	B	67	24.793	55.826	-3.779	1.00	20.00
ATOM	2028	3HZ	LYS	B	67	23.529	56.599	-2.969	1.00	20.00
ATOM	2029	N	VAL	B	68	17.134	56.341	-6.618	1.00	3.61
ATOM	2030	CA	VAL	B	68	16.534	57.023	-7.761	1.00	3.61
ATOM	2031	C	VAL	B	68	17.318	58.284	-8.064	1.00	3.61
ATOM	2032	O	VAL	B	68	17.558	59.108	-7.186	1.00	3.61
ATOM	2033	CB	VAL	B	68	15.063	57.366	-7.480	1.00	3.61
ATOM	2034	CG1	VAL	B	68	14.377	58.002	-8.696	1.00	3.61
ATOM	2035	CG2	VAL	B	68	14.303	56.142	-6.962	1.00	3.61
ATOM	2036	H	VAL	B	68	17.091	56.765	-5.713	1.00	20.00

162

ATOM	2037	N	TYR B	69	17.710	58.374	-9.339	1.00	4.98
ATOM	2038	CA	TYR B	69	18.533	59.487	-9.792	1.00	4.98
ATOM	2039	C	TYR B	69	17.818	60.297	-10.848	1.00	4.98
ATOM	2040	O	TYR B	69	16.970	59.784	-11.570	1.00	4.98
ATOM	2041	CB	TYR B	69	19.840	58.992	-10.413	1.00	4.98
ATOM	2042	CG	TYR B	69	20.583	58.031	-9.518	1.00	4.98
ATOM	2043	CD1	TYR B	69	21.419	58.533	-8.501	1.00	4.98
ATOM	2044	CD2	TYR B	69	20.440	56.650	-9.757	1.00	4.98
ATOM	2045	CE1	TYR B	69	22.183	57.629	-7.745	1.00	4.98
ATOM	2046	CE2	TYR B	69	21.200	55.747	-9.000	1.00	4.98
ATOM	2047	CZ	TYR B	69	22.082	56.252	-8.024	1.00	4.98
ATOM	2048	OH	TYR B	69	22.874	55.363	-7.328	1.00	4.98
ATOM	2049	H	TYR B	69	17.400	57.688	-9.996	1.00	20.00
ATOM	2050	HH	TYR B	69	22.509	54.491	-7.405	1.00	20.00
ATOM	2051	N	MET B	70	18.227	61.571	-10.926	1.00	14.09
ATOM	2052	CA	MET B	70	17.730	62.380	-12.034	1.00	14.09
ATOM	2053	C	MET B	70	18.838	62.969	-12.878	1.00	14.09
ATOM	2054	O	MET B	70	19.700	63.696	-12.404	1.00	14.09
ATOM	2055	CB	MET B	70	16.781	63.483	-11.550	1.00	14.09
ATOM	2056	CG	MET B	70	17.382	64.452	-10.537	1.00	14.09
ATOM	2057	SD	MET B	70	16.248	65.699	-9.921	1.00	14.09
ATOM	2058	CE	MET B	70	15.800	66.467	-11.481	1.00	14.09
ATOM	2059	H	MET B	70	18.923	61.907	-10.286	1.00	20.00
ATOM	2060	N	ARG B	71	18.763	62.643	-14.169	1.00	7.41

163

ATOM	2061	CA	ARG B	71	19.595	63.405	-15.088	1.00	7.41
ATOM	2062	C	ARG B	71	18.783	64.520	-15.707	1.00	7.41
ATOM	2063	O	ARG B	71	18.037	64.319	-16.661	1.00	7.41
ATOM	2064	CB	ARG B	71	20.201	62.514	-16.168	1.00	7.41
ATOM	2065	CG	ARG B	71	21.244	63.289	-16.974	1.00	7.41
ATOM	2066	CD	ARG B	71	21.943	62.439	-18.028	1.00	7.41
ATOM	2067	NE	ARG B	71	22.965	63.233	-18.704	1.00	7.41
ATOM	2068	CZ	ARG B	71	23.825	62.664	-19.570	1.00	7.41
ATOM	2069	NH1	ARG B	71	23.771	61.354	-19.809	1.00	7.41
ATOM	2070	NH2	ARG B	71	24.728	63.424	-20.183	1.00	7.41
ATOM	2071	H	ARG B	71	18.020	62.049	-14.480	1.00	20.00
ATOM	2072	HE	ARG B	71	23.010	64.206	-18.467	1.00	20.00
ATOM	2073	1HH1	ARG B	71	24.383	60.907	-20.458	1.00	20.00
ATOM	2074	2HH1	ARG B	71	23.104	60.794	-19.314	1.00	20.00
ATOM	2075	1HH2	ARG B	71	25.376	63.044	-20.843	1.00	20.00
ATOM	2076	2HH2	ARG B	71	24.772	64.402	-19.980	1.00	20.00
ATOM	2077	N	ASN B	72	18.944	65.697	-15.084	1.00	8.42
ATOM	2078	CA	ASN B	72	18.118	66.811	-15.540	1.00	8.42
ATOM	2079	C	ASN B	72	18.669	67.504	-16.777	1.00	8.42
ATOM	2080	O	ASN B	72	19.847	67.410	-17.089	1.00	8.42
ATOM	2081	CB	ASN B	72	17.843	67.773	-14.375	1.00	8.42
ATOM	2082	CG	ASN B	72	16.681	68.700	-14.696	1.00	8.42
ATOM	2083	OD1	ASN B	72	16.871	69.829	-15.127	1.00	8.42
ATOM	2084	ND2	ASN B	72	15.466	68.182	-14.493	1.00	8.42

164

ATOM	2085	H	ASN B	72	19.670	65.789	-14.399	1.00	20.00
ATOM	2086	1HD2	ASN B	72	15.295	67.230	-14.208	1.00	20.00
ATOM	2087	2HD2	ASN B	72	14.644	68.719	-14.666	1.00	20.00
ATOM	2088	N	SER B	73	17.772	68.216	-17.479	1.00	5.16
ATOM	2089	CA	SER B	73	18.254	69.002	-18.614	1.00	5.16
ATOM	2090	C	SER B	73	19.172	70.146	-18.207	1.00	5.16
ATOM	2091	O	SER B	73	20.171	70.451	-18.846	1.00	5.16
ATOM	2092	CB	SER B	73	17.047	69.529	-19.386	1.00	5.16
ATOM	2093	OG	SER B	73	16.136	70.134	-18.460	1.00	5.16
ATOM	2094	H	SER B	73	16.814	68.316	-17.202	1.00	20.00
ATOM	2095	HG	SER B	73	15.436	70.509	-18.981	1.00	20.00
ATOM	2096	N	LYS B	74	18.775	70.760	-17.078	1.00	5.76
ATOM	2097	CA	LYS B	74	19.557	71.877	-16.547	1.00	5.76
ATOM	2098	C	LYS B	74	20.972	71.502	-16.131	1.00	5.76
ATOM	2099	O	LYS B	74	21.926	72.239	-16.340	1.00	5.76
ATOM	2100	CB	LYS B	74	18.819	72.519	-15.370	1.00	5.76
ATOM	2101	CG	LYS B	74	17.413	73.020	-15.716	1.00	5.76
ATOM	2102	CD	LYS B	74	16.639	73.446	-14.465	1.00	5.76
ATOM	2103	CE	LYS B	74	15.212	73.910	-14.763	1.00	5.76
ATOM	2104	NZ	LYS B	74	14.530	74.225	-13.498	1.00	5.76
ATOM	2105	H	LYS B	74	17.915	70.461	-16.653	1.00	20.00
ATOM	2106	1HZ	LYS B	74	13.585	74.611	-13.697	1.00	20.00
ATOM	2107	2HZ	LYS B	74	14.437	73.360	-12.928	1.00	20.00
ATOM	2108	3HZ	LYS B	74	15.085	74.927	-12.968	1.00	20.00

165

ATOM	2109	N	TYR B	75	21.052	70.308	-15.517	1.00	6.72
ATOM	2110	CA	TYR B	75	22.355	69.866	-15.029	1.00	6.72
ATOM	2111	C	TYR B	75	22.884	68.605	-15.692	1.00	6.72
ATOM	2112	O	TYR B	75	22.288	67.541	-15.621	1.00	6.72
ATOM	2113	CB	TYR B	75	22.304	69.691	-13.501	1.00	6.72
ATOM	2114	CG	TYR B	75	23.684	69.575	-12.877	1.00	6.72
ATOM	2115	CD1	TYR B	75	24.731	70.423	-13.298	1.00	6.72
ATOM	2116	CD2	TYR B	75	23.883	68.612	-11.868	1.00	6.72
ATOM	2117	CE1	TYR B	75	26.013	70.269	-12.746	1.00	6.72
ATOM	2118	CE2	TYR B	75	25.155	68.485	-11.286	1.00	6.72
ATOM	2119	CZ	TYR B	75	26.211	69.299	-11.745	1.00	6.72
ATOM	2120	OH	TYR B	75	27.472	69.145	-11.200	1.00	6.72
ATOM	2121	H	TYR B	75	20.243	69.735	-15.404	1.00	20.00
ATOM	2122	HH	TYR B	75	27.446	68.497	-10.498	1.00	20.00
ATOM	2123	N	PRO B	76	24.086	68.747	-16.300	1.00	6.84
ATOM	2124	CA	PRO B	76	24.816	67.585	-16.827	1.00	6.84
ATOM	2125	C	PRO B	76	25.006	66.326	-15.966	1.00	6.84
ATOM	2126	O	PRO B	76	25.395	65.299	-16.509	1.00	6.84
ATOM	2127	CB	PRO B	76	26.141	68.197	-17.316	1.00	6.84
ATOM	2128	CG	PRO B	76	26.233	69.598	-16.710	1.00	6.84
ATOM	2129	CD	PRO B	76	24.776	70.006	-16.566	1.00	6.84
ATOM	2130	N	GLN B	77	24.760	66.415	-14.641	1.00	4.75
ATOM	2131	CA	GLN B	77	24.972	65.200	-13.848	1.00	4.75
ATOM	2132	C	GLN B	77	23.695	64.568	-13.339	1.00	4.75

166

ATOM	2133	O	GLN B	77	22.623	65.162	-13.333	1.00	4.75
ATOM	2134	CB	GLN B	77	25.861	65.447	-12.629	1.00	4.75
ATOM	2135	CG	GLN B	77	27.283	65.926	-12.910	1.00	4.75
ATOM	2136	CD	GLN B	77	27.941	66.295	-11.592	1.00	4.75
ATOM	2137	OE1	GLN B	77	27.336	66.341	-10.529	1.00	4.75
ATOM	2138	NE2	GLN B	77	29.232	66.613	-11.703	1.00	4.75
ATOM	2139	H	GLN B	77	24.261	67.181	-14.242	1.00	20.00
ATOM	2140	1HE2	GLN B	77	29.703	66.647	-12.582	1.00	20.00
ATOM	2141	2HE2	GLN B	77	29.708	66.843	-10.855	1.00	20.00
ATOM	2142	N	ASP B	78	23.908	63.336	-12.860	1.00	4.94
ATOM	2143	CA	ASP B	78	22.824	62.590	-12.233	1.00	4.94
ATOM	2144	C	ASP B	78	22.750	62.909	-10.749	1.00	4.94
ATOM	2145	O	ASP B	78	23.609	62.544	-9.955	1.00	4.94
ATOM	2146	CB	ASP B	78	23.007	61.077	-12.459	1.00	4.94
ATOM	2147	CG	ASP B	78	23.049	60.650	-13.931	1.00	4.94
ATOM	2148	OD1	ASP B	78	23.096	61.491	-14.830	1.00	4.94
ATOM	2149	OD2	ASP B	78	23.042	59.446	-14.181	1.00	4.94
ATOM	2150	H	ASP B	78	24.799	62.900	-12.960	1.00	20.00
ATOM	2151	N	LEU B	79	21.678	63.638	-10.411	1.00	4.95
ATOM	2152	CA	LEU B	79	21.433	63.943	-8.999	1.00	4.95
ATOM	2153	C	LEU B	79	20.834	62.737	-8.306	1.00	4.95
ATOM	2154	O	LEU B	79	20.248	61.873	-8.945	1.00	4.95
ATOM	2155	CB	LEU B	79	20.417	65.076	-8.786	1.00	4.95
ATOM	2156	CG	LEU B	79	20.596	66.498	-9.339	1.00	4.95

167

ATOM	2157	CD1	LEU B	79	20.566	66.614	-10.868	1.00	4.95
ATOM	2158	CD2	LEU B	79	19.508	67.394	-8.739	1.00	4.95
ATOM	2159	H	LEU B	79	21.021	63.835	-11.139	1.00	20.00
ATOM	2160	N	VAL B	80	20.953	62.729	-6.971	1.00	4.14
ATOM	2161	CA	VAL B	80	20.194	61.682	-6.300	1.00	4.14
ATOM	2162	C	VAL B	80	18.944	62.215	-5.635	1.00	4.14
ATOM	2163	O	VAL B	80	18.974	63.051	-4.738	1.00	4.14
ATOM	2164	CB	VAL B	80	21.039	60.884	-5.308	1.00	4.14
ATOM	2165	CG1	VAL B	80	20.353	59.543	-5.042	1.00	4.14
ATOM	2166	CG2	VAL B	80	22.480	60.689	-5.790	1.00	4.14
ATOM	2167	H	VAL B	80	21.441	63.434	-6.458	1.00	20.00
ATOM	2168	N	MET B	81	17.828	61.680	-6.152	1.00	4.15
ATOM	2169	CA	MET B	81	16.536	62.049	-5.584	1.00	4.15
ATOM	2170	C	MET B	81	16.289	61.328	-4.277	1.00	4.15
ATOM	2171	O	MET B	81	15.990	61.914	-3.245	1.00	4.15
ATOM	2172	CB	MET B	81	15.418	61.732	-6.580	1.00	4.15
ATOM	2173	CG	MET B	81	15.667	62.383	-7.938	1.00	4.15
ATOM	2174	SD	MET B	81	14.554	61.808	-9.225	1.00	4.15
ATOM	2175	CE	MET B	81	13.053	62.577	-8.623	1.00	4.15
ATOM	2176	H	MET B	81	17.915	60.935	-6.818	1.00	20.00
ATOM	2177	N	MET B	82	16.424	59.995	-4.382	1.00	5.02
ATOM	2178	CA	MET B	82	16.100	59.176	-3.218	1.00	5.02
ATOM	2179	C	MET B	82	17.063	58.021	-3.084	1.00	5.02
ATOM	2180	O	MET B	82	17.486	57.434	-4.068	1.00	5.02

168

ATOM	2181	CB	MET B	82	14.671	58.643	-3.322	1.00	5.02
ATOM	2182	CG	MET B	82	13.577	59.700	-3.168	1.00	5.02
ATOM	2183	SD	MET B	82	11.933	59.007	-3.335	1.00	5.02
ATOM	2184	CE	MET B	82	12.094	58.382	-5.010	1.00	5.02
ATOM	2185	H	MET B	82	16.740	59.575	-5.238	1.00	20.00
ATOM	2186	N	GLU B	83	17.387	57.718	-1.821	1.00	4.99
ATOM	2187	CA	GLU B	83	18.381	56.671	-1.585	1.00	4.99
ATOM	2188	C	GLU B	83	17.901	55.708	-0.561	1.00	4.99
ATOM	2189	O	GLU B	83	17.326	56.154	0.417	1.00	4.99
ATOM	2190	CB	GLU B	83	19.597	57.227	-0.899	1.00	4.99
ATOM	2191	CG	GLU B	83	20.427	58.122	-1.769	1.00	4.99
ATOM	2192	CD	GLU B	83	21.766	57.465	-1.998	1.00	4.99
ATOM	2193	OE1	GLU B	83	22.287	56.750	-1.129	1.00	4.99
ATOM	2194	OE2	GLU B	83	22.303	57.675	-3.073	1.00	4.99
ATOM	2195	H	GLU B	83	17.001	58.220	-1.049	1.00	20.00
ATOM	2196	N	GLY B	84	18.224	54.428	-0.777	1.00	3.83
ATOM	2197	CA	GLY B	84	18.006	53.408	0.239	1.00	3.83
ATOM	2198	C	GLY B	84	19.240	52.578	0.510	1.00	3.83
ATOM	2199	O	GLY B	84	19.763	51.931	-0.383	1.00	3.83
ATOM	2200	H	GLY B	84	18.565	54.172	-1.683	1.00	20.00
ATOM	2201	N	LYS B	85	19.685	52.610	1.776	1.00	5.40
ATOM	2202	CA	LYS B	85	20.759	51.687	2.133	1.00	5.40
ATOM	2203	C	LYS B	85	20.283	50.677	3.139	1.00	5.40
ATOM	2204	O	LYS B	85	19.809	51.019	4.216	1.00	5.40

169

ATOM	2205	CB	LYS B	85	21.959	52.406	2.738	1.00	5.40
ATOM	2206	CG	LYS B	85	22.574	53.465	1.834	1.00	5.40
ATOM	2207	CD	LYS B	85	23.701	54.191	2.558	1.00	5.40
ATOM	2208	CE	LYS B	85	24.309	55.303	1.710	1.00	5.40
ATOM	2209	NZ	LYS B	85	25.353	55.954	2.506	1.00	5.40
ATOM	2210	H	LYS B	85	19.252	53.165	2.482	1.00	20.00
ATOM	2211	1HZ	LYS B	85	25.825	56.703	1.954	1.00	20.00
ATOM	2212	2HZ	LYS B	85	24.920	56.371	3.354	1.00	20.00
ATOM	2213	3HZ	LYS B	85	26.082	55.271	2.784	1.00	20.00
ATOM	2214	N	MET B	86	20.443	49.416	2.746	1.00	17.02
ATOM	2215	CA	MET B	86	20.192	48.371	3.721	1.00	17.02
ATOM	2216	C	MET B	86	21.403	47.488	3.860	1.00	17.02
ATOM	2217	O	MET B	86	21.681	46.631	3.034	1.00	17.02
ATOM	2218	CB	MET B	86	18.952	47.547	3.353	1.00	17.02
ATOM	2219	CG	MET B	86	17.654	48.359	3.398	1.00	17.02
ATOM	2220	SD	MET B	86	17.292	49.027	5.033	1.00	17.02
ATOM	2221	CE	MET B	86	16.822	47.490	5.839	1.00	17.02
ATOM	2222	H	MET B	86	20.790	49.206	1.829	1.00	20.00
ATOM	2223	N	MET B	87	22.106	47.685	4.984	1.00	29.14
ATOM	2224	CA	MET B	87	23.124	46.665	5.254	1.00	29.14
ATOM	2225	C	MET B	87	22.576	45.528	6.101	1.00	29.14
ATOM	2226	O	MET B	87	23.172	45.001	7.030	1.00	29.14
ATOM	2227	CB	MET B	87	24.400	47.267	5.842	1.00	29.14
ATOM	2228	CG	MET B	87	25.607	46.391	5.494	1.00	29.14

170

ATOM	2229	SD	MET B	87	27.129	46.891	6.297	1.00	29.14
ATOM	2230	CE	MET B	87	28.207	45.591	5.675	1.00	29.14
ATOM	2231	H	MET B	87	21.810	48.376	5.643	1.00	20.00
ATOM	2232	N	SER B	88	21.339	45.198	5.734	1.00	17.75
ATOM	2233	CA	SER B	88	20.592	44.258	6.536	1.00	17.75
ATOM	2234	C	SER B	88	20.486	42.917	5.860	1.00	17.75
ATOM	2235	O	SER B	88	19.424	42.337	5.695	1.00	17.75
ATOM	2236	CB	SER B	88	19.238	44.871	6.792	1.00	17.75
ATOM	2237	OG	SER B	88	18.465	44.031	7.649	1.00	17.75
ATOM	2238	H	SER B	88	20.935	45.558	4.896	1.00	20.00
ATOM	2239	HG	SER B	88	17.736	43.798	7.096	1.00	20.00
ATOM	2240	N	TYR B	89	21.665	42.435	5.485	1.00	19.14
ATOM	2241	CA	TYR B	89	21.703	41.012	5.173	1.00	19.14
ATOM	2242	C	TYR B	89	21.602	40.211	6.475	1.00	19.14
ATOM	2243	O	TYR B	89	21.140	40.714	7.494	1.00	19.14
ATOM	2244	CB	TYR B	89	22.947	40.721	4.315	1.00	19.14
ATOM	2245	CG	TYR B	89	24.188	41.226	5.014	1.00	19.14
ATOM	2246	CD1	TYR B	89	24.671	42.518	4.730	1.00	19.14
ATOM	2247	CD2	TYR B	89	24.810	40.393	5.961	1.00	19.14
ATOM	2248	CE1	TYR B	89	25.772	42.999	5.450	1.00	19.14
ATOM	2249	CE2	TYR B	89	25.911	40.871	6.681	1.00	19.14
ATOM	2250	CZ	TYR B	89	26.371	42.175	6.421	1.00	19.14
ATOM	2251	OH	TYR B	89	27.446	42.654	7.135	1.00	19.14
ATOM	2252	H	TYR B	89	22.485	42.969	5.683	1.00	20.00

171

ATOM	2253	HH	TYR B	89	28.032	41.918	7.308	1.00	20.00
ATOM	2254	N	CYS B	90	22.037	38.951	6.428	1.00	32.37
ATOM	2255	CA	CYS B	90	21.963	38.207	7.684	1.00	32.37
ATOM	2256	C	CYS B	90	23.314	37.701	8.156	1.00	32.37
ATOM	2257	O	CYS B	90	24.354	38.064	7.627	1.00	32.37
ATOM	2258	CB	CYS B	90	20.929	37.094	7.529	1.00	32.37
ATOM	2259	SG	CYS B	90	21.007	36.374	5.881	1.00	32.37
ATOM	2260	H	CYS B	90	22.397	38.527	5.596	1.00	20.00
ATOM	2261	N	THR B	91	23.252	36.832	9.169	1.00	22.92
ATOM	2262	CA	THR B	91	24.448	36.119	9.606	1.00	22.92
ATOM	2263	C	THR B	91	24.228	34.649	9.285	1.00	22.92
ATOM	2264	O	THR B	91	23.484	34.344	8.367	1.00	22.92
ATOM	2265	CB	THR B	91	24.589	36.380	11.100	1.00	22.92
ATOM	2266	OG1	THR B	91	23.331	36.129	11.739	1.00	22.92
ATOM	2267	CG2	THR B	91	25.033	37.819	11.377	1.00	22.92
ATOM	2268	H	THR B	91	22.403	36.564	9.621	1.00	20.00
ATOM	2269	HG1	THR B	91	23.509	36.058	12.668	1.00	20.00
ATOM	2270	N	THR B	92	24.817	33.729	10.071	1.00	5.61
ATOM	2271	CA	THR B	92	24.376	32.342	9.901	1.00	5.61
ATOM	2272	C	THR B	92	22.875	32.158	10.014	1.00	5.61
ATOM	2273	O	THR B	92	22.265	32.381	11.054	1.00	5.61
ATOM	2274	CB	THR B	92	25.085	31.451	10.912	1.00	5.61
ATOM	2275	OG1	THR B	92	26.466	31.817	10.966	1.00	5.61
ATOM	2276	CG2	THR B	92	24.920	29.959	10.601	1.00	5.61

172

ATOM	2277	H	THR B	92	25.535	33.916	10.738	1.00	20.00
ATOM	2278	HG1	THR B	92	26.892	31.160	11.501	1.00	20.00
ATOM	2279	N	GLY B	93	22.314	31.756	8.877	1.00	3.78
ATOM	2280	CA	GLY B	93	20.879	31.663	8.914	1.00	3.78
ATOM	2281	C	GLY B	93	20.378	31.121	7.625	1.00	3.78
ATOM	2282	O	GLY B	93	21.093	30.841	6.666	1.00	3.78
ATOM	2283	H	GLY B	93	22.789	31.646	8.003	1.00	20.00
ATOM	2284	N	GLN B	94	19.062	31.003	7.674	1.00	15.42
ATOM	2285	CA	GLN B	94	18.408	30.650	6.454	1.00	15.42
ATOM	2286	C	GLN B	94	18.502	31.773	5.453	1.00	15.42
ATOM	2287	O	GLN B	94	19.242	32.743	5.553	1.00	15.42
ATOM	2288	CB	GLN B	94	16.980	30.303	6.857	1.00	15.42
ATOM	2289	CG	GLN B	94	16.940	28.953	7.556	1.00	15.42
ATOM	2290	CD	GLN B	94	17.358	27.874	6.577	1.00	15.42
ATOM	2291	OE1	GLN B	94	18.301	27.136	6.819	1.00	15.42
ATOM	2292	NE2	GLN B	94	16.573	27.723	5.504	1.00	15.42
ATOM	2293	H	GLN B	94	18.504	31.364	8.418	1.00	20.00
ATOM	2294	1HE2	GLN B	94	15.682	28.163	5.350	1.00	20.00
ATOM	2295	2HE2	GLN B	94	16.926	27.114	4.795	1.00	20.00
ATOM	2296	N	MET B	95	17.640	31.566	4.484	1.00	18.74
ATOM	2297	CA	MET B	95	17.266	32.637	3.570	1.00	18.74
ATOM	2298	C	MET B	95	16.755	33.926	4.243	1.00	18.74
ATOM	2299	O	MET B	95	16.209	33.910	5.341	1.00	18.74
ATOM	2300	CB	MET B	95	16.186	32.044	2.692	1.00	18.74

173

ATOM	2301	CG	MET B	95	15.061	31.664	3.652	1.00	18.74
ATOM	2302	SD	MET B	95	13.472	31.178	3.039	1.00	18.74
ATOM	2303	CE	MET B	95	12.867	30.943	4.699	1.00	18.74
ATOM	2304	H	MET B	95	17.203	30.670	4.513	1.00	20.00
ATOM	2305	N	TRP B	96	16.917	35.037	3.505	1.00	3.87
ATOM	2306	CA	TRP B	96	16.528	36.338	4.053	1.00	3.87
ATOM	2307	C	TRP B	96	15.869	37.182	2.987	1.00	3.87
ATOM	2308	O	TRP B	96	16.243	37.094	1.825	1.00	3.87
ATOM	2309	CB	TRP B	96	17.755	37.069	4.628	1.00	3.87
ATOM	2310	CG	TRP B	96	18.818	37.286	3.565	1.00	3.87
ATOM	2311	CD1	TRP B	96	19.818	36.382	3.175	1.00	3.87
ATOM	2312	CD2	TRP B	96	19.025	38.445	2.730	1.00	3.87
ATOM	2313	NE1	TRP B	96	20.603	36.890	2.191	1.00	3.87
ATOM	2314	CE2	TRP B	96	20.146	38.165	1.876	1.00	3.87
ATOM	2315	CE3	TRP B	96	18.353	39.680	2.622	1.00	3.87
ATOM	2316	CZ2	TRP B	96	20.572	39.129	0.936	1.00	3.87
ATOM	2317	CZ3	TRP B	96	18.787	40.632	1.678	1.00	3.87
ATOM	2318	CH2	TRP B	96	19.888	40.358	0.839	1.00	3.87
ATOM	2319	H	TRP B	96	17.365	34.971	2.607	1.00	20.00
ATOM	2320	HE1	TRP B	96	21.371	36.419	1.795	1.00	20.00
ATOM	2321	N	ALA B	97	14.896	38.001	3.420	1.00	3.76
ATOM	2322	CA	ALA B	97	14.310	38.918	2.450	1.00	3.76
ATOM	2323	C	ALA B	97	14.183	40.311	3.025	1.00	3.76
ATOM	2324	O	ALA B	97	13.706	40.486	4.142	1.00	3.76

174

ATOM	2325	CB	ALA B	97	12.934	38.430	1.992	1.00	3.76
ATOM	2326	H	ALA B	97	14.582	38.005	4.367	1.00	20.00
ATOM	2327	N	ARG B	98	14.669	41.280	2.227	1.00	11.69
ATOM	2328	CA	ARG B	98	14.570	42.677	2.651	1.00	11.69
ATOM	2329	C	ARG B	98	13.868	43.511	1.612	1.00	11.69
ATOM	2330	O	ARG B	98	14.072	43.340	0.417	1.00	11.69
ATOM	2331	CB	ARG B	98	15.934	43.328	2.909	1.00	11.69
ATOM	2332	CG	ARG B	98	16.838	42.551	3.856	1.00	11.69
ATOM	2333	CD	ARG B	98	16.184	42.240	5.193	1.00	11.69
ATOM	2334	NE	ARG B	98	17.015	41.329	5.974	1.00	11.69
ATOM	2335	CZ	ARG B	98	17.025	41.432	7.306	1.00	11.69
ATOM	2336	NH1	ARG B	98	17.686	40.563	8.065	1.00	11.69
ATOM	2337	NH2	ARG B	98	16.333	42.411	7.860	1.00	11.69
ATOM	2338	H	ARG B	98	15.016	41.031	1.318	1.00	20.00
ATOM	2339	HE	ARG B	98	17.602	40.669	5.504	1.00	20.00
ATOM	2340	1HH1	ARG B	98	17.606	40.574	9.062	1.00	20.00
ATOM	2341	2HH1	ARG B	98	18.279	39.876	7.646	1.00	20.00
ATOM	2342	1HH2	ARG B	98	16.182	42.387	8.852	1.00	20.00
ATOM	2343	2HH2	ARG B	98	15.871	43.113	7.323	1.00	20.00
ATOM	2344	N	SER B	99	13.044	44.436	2.114	1.00	7.28
ATOM	2345	CA	SER B	99	12.448	45.344	1.148	1.00	7.28
ATOM	2346	C	SER B	99	12.868	46.786	1.316	1.00	7.28
ATOM	2347	O	SER B	99	12.959	47.316	2.417	1.00	7.28
ATOM	2348	CB	SER B	99	10.932	45.207	1.188	1.00	7.28

175

ATOM	2349	OG	SER B 99	10.412	45.436	2.502	1.00	7.28
ATOM	2350	H	SER B 99	12.817	44.523	3.083	1.00	20.00
ATOM	2351	HG	SER B 99	9.663	44.864	2.611	1.00	20.00
ATOM	2352	N	SER B 100	13.086	47.407	0.151	1.00	2.73
ATOM	2353	CA	SER B 100	13.319	48.845	0.182	1.00	2.73
ATOM	2354	C	SER B 100	12.271	49.572	-0.634	1.00	2.73
ATOM	2355	O	SER B 100	12.017	49.224	-1.778	1.00	2.73
ATOM	2356	CB	SER B 100	14.726	49.165	-0.330	1.00	2.73
ATOM	2357	OG	SER B 100	15.704	48.535	0.504	1.00	2.73
ATOM	2358	H	SER B 100	13.030	46.908	-0.719	1.00	20.00
ATOM	2359	HG	SER B 100	16.521	48.545	0.018	1.00	20.00
ATOM	2360	N	TYR B 101	11.668	50.588	0.010	1.00	2.72
ATOM	2361	CA	TYR B 101	10.661	51.388	-0.699	1.00	2.72
ATOM	2362	C	TYR B 101	11.006	52.854	-0.634	1.00	2.72
ATOM	2363	O	TYR B 101	11.325	53.348	0.434	1.00	2.72
ATOM	2364	CB	TYR B 101	9.273	51.194	-0.078	1.00	2.72
ATOM	2365	CG	TYR B 101	8.242	52.053	-0.781	1.00	2.72
ATOM	2366	CD1	TYR B 101	7.624	51.594	-1.962	1.00	2.72
ATOM	2367	CD2	TYR B 101	7.944	53.315	-0.235	1.00	2.72
ATOM	2368	CE1	TYR B 101	6.680	52.411	-2.606	1.00	2.72
ATOM	2369	CE2	TYR B 101	7.015	54.137	-0.885	1.00	2.72
ATOM	2370	CZ	TYR B 101	6.372	53.666	-2.044	1.00	2.72
ATOM	2371	OH	TYR B 101	5.402	54.459	-2.622	1.00	2.72
ATOM	2372	H	TYR B 101	11.914	50.791	0.957	1.00	20.00

176

ATOM	2373	HH	TYR B 101	5.286	55.245	-2.107	1.00	20.00
ATOM	2374	N	LEU B 102	10.935	53.525	-1.781	1.00	17.88
ATOM	2375	CA	LEU B 102	11.286	54.940	-1.857	1.00	17.88
ATOM	2376	C	LEU B 102	10.100	55.696	-2.431	1.00	17.88
ATOM	2377	O	LEU B 102	9.326	55.127	-3.192	1.00	17.88
ATOM	2378	CB	LEU B 102	12.530	55.098	-2.745	1.00	17.88
ATOM	2379	CG	LEU B 102	13.902	54.915	-2.066	1.00	17.88
ATOM	2380	CD1	LEU B 102	14.099	55.948	-0.964	1.00	17.88
ATOM	2381	CD2	LEU B 102	14.212	53.502	-1.564	1.00	17.88
ATOM	2382	H	LEU B 102	10.530	53.077	-2.578	1.00	20.00
ATOM	2383	N	GLY B 103	9.968	56.973	-2.035	1.00	5.34
ATOM	2384	CA	GLY B 103	8.821	57.714	-2.565	1.00	5.34
ATOM	2385	C	GLY B 103	8.775	59.160	-2.114	1.00	5.34
ATOM	2386	O	GLY B 103	8.857	59.429	-0.923	1.00	5.34
ATOM	2387	H	GLY B 103	10.609	57.423	-1.413	1.00	20.00
ATOM	2388	N	ALA B 104	8.653	60.074	-3.102	1.00	6.66
ATOM	2389	CA	ALA B 104	8.624	61.499	-2.757	1.00	6.66
ATOM	2390	C	ALA B 104	8.185	62.405	-3.899	1.00	6.66
ATOM	2391	O	ALA B 104	8.047	61.959	-5.031	1.00	6.66
ATOM	2392	CB	ALA B 104	9.999	61.951	-2.285	1.00	6.66
ATOM	2393	H	ALA B 104	8.612	59.782	-4.062	1.00	20.00
ATOM	2394	N	VAL B 105	7.958	63.691	-3.550	1.00	2.80
ATOM	2395	CA	VAL B 105	7.496	64.636	-4.573	1.00	2.80
ATOM	2396	C	VAL B 105	8.557	65.607	-5.040	1.00	2.80

177

ATOM	2397	O	VAL B 105	9.264	66.228	-4.257	1.00	2.80
ATOM	2398	CB	VAL B 105	6.268	65.403	-4.079	1.00	2.80
ATOM	2399	CG1	VAL B 105	5.733	66.430	-5.074	1.00	2.80
ATOM	2400	CG2	VAL B 105	5.180	64.402	-3.756	1.00	2.80
ATOM	2401	H	VAL B 105	8.094	64.027	-2.616	1.00	20.00
ATOM	2402	N	PHE B 106	8.619	65.708	-6.376	1.00	2.81
ATOM	2403	CA	PHE B 106	9.664	66.528	-6.978	1.00	2.81
ATOM	2404	C	PHE B 106	9.114	67.358	-8.136	1.00	2.81
ATOM	2405	O	PHE B 106	8.123	66.974	-8.743	1.00	2.81
ATOM	2406	CB	PHE B 106	10.802	65.593	-7.415	1.00	2.81
ATOM	2407	CG	PHE B 106	11.413	64.847	-6.236	1.00	2.81
ATOM	2408	CD1	PHE B 106	11.117	63.482	-6.026	1.00	2.81
ATOM	2409	CD2	PHE B 106	12.302	65.518	-5.373	1.00	2.81
ATOM	2410	CE1	PHE B 106	11.778	62.779	-4.999	1.00	2.81
ATOM	2411	CE2	PHE B 106	12.964	64.828	-4.342	1.00	2.81
ATOM	2412	CZ	PHE B 106	12.714	63.452	-4.185	1.00	2.81
ATOM	2413	H	PHE B 106	7.979	65.181	-6.943	1.00	20.00
ATOM	2414	N	ASN B 107	9.767	68.507	-8.431	1.00	6.84
ATOM	2415	CA	ASN B 107	9.373	69.186	-9.678	1.00	6.84
ATOM	2416	C	ASN B 107	10.243	68.732	-10.805	1.00	6.84
ATOM	2417	O	ASN B 107	11.443	68.979	-10.825	1.00	6.84
ATOM	2418	CB	ASN B 107	9.530	70.708	-9.733	1.00	6.84
ATOM	2419	CG	ASN B 107	8.548	71.417	-8.851	1.00	6.84
ATOM	2420	OD1	ASN B 107	7.503	71.922	-9.232	1.00	6.84

178

ATOM	2421	ND2	ASN	B	107	8.985	71.454	-7.612	1.00	6.84
ATOM	2422	H	ASN	B	107	10.618	68.734	-7.963	1.00	20.00
ATOM	2423	1HD2	ASN	B	107	9.849	71.011	-7.373	1.00	20.00
ATOM	2424	2HD2	ASN	B	107	8.455	71.916	-6.904	1.00	20.00
ATOM	2425	N	LEU	B	108	9.577	68.073	-11.744	1.00	5.08
ATOM	2426	CA	LEU	B	108	10.346	67.725	-12.925	1.00	5.08
ATOM	2427	C	LEU	B	108	10.047	68.671	-14.065	1.00	5.08
ATOM	2428	O	LEU	B	108	9.103	69.459	-14.019	1.00	5.08
ATOM	2429	CB	LEU	B	108	10.108	66.257	-13.267	1.00	5.08
ATOM	2430	CG	LEU	B	108	10.498	65.352	-12.092	1.00	5.08
ATOM	2431	CD1	LEU	B	108	9.994	63.925	-12.266	1.00	5.08
ATOM	2432	CD2	LEU	B	108	11.998	65.394	-11.801	1.00	5.08
ATOM	2433	H	LEU	B	108	8.582	67.966	-11.683	1.00	20.00
ATOM	2434	N	THR	B	109	10.917	68.562	-15.072	1.00	3.97
ATOM	2435	CA	THR	B	109	10.774	69.430	-16.233	1.00	3.97
ATOM	2436	C	THR	B	109	10.626	68.516	-17.434	1.00	3.97
ATOM	2437	O	THR	B	109	10.912	67.332	-17.352	1.00	3.97
ATOM	2438	CB	THR	B	109	12.026	70.323	-16.345	1.00	3.97
ATOM	2439	OG1	THR	B	109	12.366	70.880	-15.068	1.00	3.97
ATOM	2440	CG2	THR	B	109	11.893	71.460	-17.365	1.00	3.97
ATOM	2441	H	THR	B	109	11.587	67.813	-15.111	1.00	20.00
ATOM	2442	HG1	THR	B	109	13.135	71.406	-15.223	1.00	20.00
ATOM	2443	N	SER	B	110	10.201	69.070	-18.575	1.00	5.78
ATOM	2444	CA	SER	B	110	10.374	68.239	-19.764	1.00	5.78

179

ATOM	2445	C	SER B 110	11.829	67.856	-20.030	1.00	5.78
ATOM	2446	O	SER B 110	12.747	68.622	-19.753	1.00	5.78
ATOM	2447	CB	SER B 110	9.770	68.967	-20.960	1.00	5.78
ATOM	2448	OG	SER B 110	8.459	69.426	-20.608	1.00	5.78
ATOM	2449	H	SER B 110	9.827	69.994	-18.648	1.00	20.00
ATOM	2450	HG	SER B 110	7.853	68.778	-20.963	1.00	20.00
ATOM	2451	N	ALA B 111	11.965	66.634	-20.583	1.00	23.23
ATOM	2452	CA	ALA B 111	13.211	66.062	-21.107	1.00	23.23
ATOM	2453	C	ALA B 111	14.150	65.377	-20.133	1.00	23.23
ATOM	2454	O	ALA B 111	15.034	64.639	-20.556	1.00	23.23
ATOM	2455	CB	ALA B 111	14.027	67.046	-21.962	1.00	23.23
ATOM	2456	H	ALA B 111	11.149	66.052	-20.558	1.00	20.00
ATOM	2457	N	ASP B 112	13.951	65.624	-18.827	1.00	12.39
ATOM	2458	CA	ASP B 112	14.887	64.918	-17.960	1.00	12.39
ATOM	2459	C	ASP B 112	14.602	63.441	-17.774	1.00	12.39
ATOM	2460	O	ASP B 112	13.496	62.963	-18.011	1.00	12.39
ATOM	2461	CB	ASP B 112	15.137	65.687	-16.659	1.00	12.39
ATOM	2462	CG	ASP B 112	14.027	65.684	-15.626	1.00	12.39
ATOM	2463	OD1	ASP B 112	14.336	65.452	-14.461	1.00	12.39
ATOM	2464	OD2	ASP B 112	12.883	65.956	-15.963	1.00	12.39
ATOM	2465	H	ASP B 112	13.204	66.161	-18.428	1.00	20.00
ATOM	2466	N	HIS B 113	15.683	62.734	-17.404	1.00	16.60
ATOM	2467	CA	HIS B 113	15.525	61.297	-17.207	1.00	16.60
ATOM	2468	C	HIS B 113	15.572	60.926	-15.745	1.00	16.60

180

ATOM	2469	O	HIS B 113	16.376	61.456	-14.990	1.00	16.60
ATOM	2470	CB	HIS B 113	16.626	60.489	-17.893	1.00	16.60
ATOM	2471	CG	HIS B 113	16.587	60.556	-19.400	1.00	16.60
ATOM	2472	ND1	HIS B 113	17.096	61.577	-20.109	1.00	16.60
ATOM	2473	CD2	HIS B 113	16.085	59.597	-20.285	1.00	16.60
ATOM	2474	CÈ1	HIS B 113	16.924	61.276	-21.433	1.00	16.60
ATOM	2475	NE2	HIS B 113	16.305	60.058	-21.544	1.00	16.60
ATOM	2476	H	HIS B 113	16.534	63.209	-17.164	1.00	20.00
ATOM	2477	HD1	HIS B 113	17.498	62.393	-19.744	1.00	20.00
ATOM	2478	N	LEU B 114	14.723	59.954	-15.388	1.00	5.46
ATOM	2479	CA	LEU B 114	14.929	59.347	-14.074	1.00	5.46
ATOM	2480	C	LEU B 114	15.405	57.916	-14.205	1.00	5.46
ATOM	2481	O	LEU B 114	15.000	57.205	-15.118	1.00	5.46
ATOM	2482	CB	LEU B 114	13.670	59.370	-13.203	1.00	5.46
ATOM	2483	CG	LEU B 114	12.970	60.720	-13.022	1.00	5.46
ATOM	2484	CD1	LEU B 114	11.903	60.623	-11.942	1.00	5.46
ATOM	2485	CD2	LEU B 114	13.906	61.882	-12.721	1.00	5.46
ATOM	2486	H	LEU B 114	14.055	59.615	-16.054	1.00	20.00
ATOM	2487	N	TYR B 115	16.285	57.535	-13.264	1.00	8.89
ATOM	2488	CA	TYR B 115	16.799	56.162	-13.264	1.00	8.89
ATOM	2489	C	TYR B 115	16.701	55.548	-11.893	1.00	8.89
ATOM	2490	O	TYR B 115	16.762	56.244	-10.890	1.00	8.89
ATOM	2491	CB	TYR B 115	18.265	56.090	-13.693	1.00	8.89
ATOM	2492	CG	TYR B 115	18.430	56.555	-15.116	1.00	8.89

181

ATOM	2493	CD1	TYR B 115	18.156	55.658	-16.169	1.00	8.89
ATOM	2494	CD2	TYR B 115	18.853	57.878	-15.346	1.00	8.89
ATOM	2495	CE1	TYR B 115	18.283	56.109	-17.493	1.00	8.89
ATOM	2496	CE2	TYR B 115	18.980	58.325	-16.668	1.00	8.89
ATOM	2497	CZ	TYR B 115	18.674	57.443	-17.724	1.00	8.89
ATOM	2498	OH	TYR B 115	18.748	57.906	-19.023	1.00	8.89
ATOM	2499	H	TYR B 115	16.565	58.190	-12.555	1.00	20.00
ATOM	2500	HH	TYR B 115	18.874	58.845	-19.007	1.00	20.00
ATOM	2501	N	VAL B 116	16.532	54.216	-11.885	1.00	5.15
ATOM	2502	CA	VAL B 116	16.391	53.542	-10.595	1.00	5.15
ATOM	2503	C	VAL B 116	17.197	52.266	-10.542	1.00	5.15
ATOM	2504	O	VAL B 116	16.810	51.248	-11.102	1.00	5.15
ATOM	2505	CB	VAL B 116	14.918	53.250	-10.302	1.00	5.15
ATOM	2506	CG1	VAL B 116	14.721	52.473	-9.013	1.00	5.15
ATOM	2507	CG2	VAL B 116	14.139	54.543	-10.200	1.00	5.15
ATOM	2508	H	VAL B 116	16.478	53.701	-12.740	1.00	20.00
ATOM	2509	N	ASN B 117	18.333	52.372	-9.843	1.00	8.77
ATOM	2510	CA	ASN B 117	19.167	51.174	-9.830	1.00	8.77
ATOM	2511	C	ASN B 117	19.399	50.633	-8.436	1.00	8.77
ATOM	2512	O	ASN B 117	19.350	51.348	-7.439	1.00	8.77
ATOM	2513	CB	ASN B 117	20.500	51.404	-10.555	1.00	8.77
ATOM	2514	CG	ASN B 117	20.279	51.688	-12.032	1.00	8.77
ATOM	2515	OD1	ASN B 117	19.378	51.179	-12.681	1.00	8.77
ATOM	2516	ND2	ASN B 117	21.150	52.562	-12.547	1.00	8.77

182

ATOM	2517	H	ASN B 117	18.541	53.196	-9.308	1.00	20.00
ATOM	2518	1HD2	ASN B 117	21.897	52.941	-12.005	1.00	20.00
ATOM	2519	2HD2	ASN B 117	21.029	52.817	-13.504	1.00	20.00
ATOM	2520	N	VAL B 118	19.655	49.315	-8.438	1.00	2.80
ATOM	2521	CA	VAL B 118	20.075	48.618	-7.224	1.00	2.80
ATOM	2522	C	VAL B 118	21.538	48.250	-7.381	1.00	2.80
ATOM	2523	O	VAL B 118	21.997	48.046	-8.497	1.00	2.80
ATOM	2524	CB	VAL B 118	19.216	47.353	-7.046	1.00	2.80
ATOM	2525	CG1	VAL B 118	19.631	46.461	-5.874	1.00	2.80
ATOM	2526	CG2	VAL B 118	17.739	47.713	-6.963	1.00	2.80
ATOM	2527	H	VAL B 118	19.690	48.821	-9.306	1.00	20.00
ATOM	2528	N	SER B 119	22.244	48.163	-6.241	1.00	3.07
ATOM	2529	CA	SER B 119	23.620	47.667	-6.305	1.00	3.07
ATOM	2530	C	SER B 119	23.792	46.253	-6.866	1.00	3.07
ATOM	2531	O	SER B 119	24.505	46.037	-7.838	1.00	3.07
ATOM	2532	CB	SER B 119	24.264	47.836	-4.928	1.00	3.07
ATOM	2533	OG	SER B 119	23.390	47.315	-3.918	1.00	3.07
ATOM	2534	H	SER B 119	21.832	48.402	-5.357	1.00	20.00
ATOM	2535	HG	SER B 119	23.856	46.543	-3.572	1.00	20.00
ATOM	2536	N	GLU B 120	23.090	45.294	-6.235	1.00	12.56
ATOM	2537	CA	GLU B 120	23.241	43.924	-6.733	1.00	12.56
ATOM	2538	C	GLU B 120	21.951	43.320	-7.233	1.00	12.56
ATOM	2539	O	GLU B 120	21.020	43.039	-6.489	1.00	12.56
ATOM	2540	CB	GLU B 120	23.834	42.961	-5.695	1.00	12.56

183

ATOM	2541	CG	GLU B 120	25.244	43.250	-5.162	1.00	12.56
ATOM	2542	CD	GLU B 120	25.277	44.479	-4.271	1.00	12.56
ATOM	2543	OE1	GLU B 120	24.290	44.756	-3.591	1.00	12.56
ATOM	2544	OE2	GLU B 120	26.294	45.168	-4.272	1.00	12.56
ATOM	2545	H	GLU B 120	22.593	45.503	-5.392	1.00	20.00
ATOM	2546	N	LEU B 121	21.931	43.090	-8.549	1.00	16.20
ATOM	2547	CA	LEU B 121	20.674	42.546	-9.053	1.00	16.20
ATOM	2548	C	LEU B 121	20.477	41.055	-8.837	1.00	16.20
ATOM	2549	O	LEU B 121	19.372	40.533	-8.905	1.00	16.20
ATOM	2550	CB	LEU B 121	20.391	43.005	-10.486	1.00	16.20
ATOM	2551	CG	LEU B 121	20.038	44.497	-10.587	1.00	16.20
ATOM	2552	CD1	LEU B 121	19.002	44.883	-9.542	1.00	16.20
ATOM	2553	CD2	LEU B 121	21.227	45.458	-10.542	1.00	16.20
ATOM	2554	H	LEU B 121	22.699	43.329	-9.143	1.00	20.00
ATOM	2555	N	SER B 122	21.592	40.403	-8.449	1.00	8.33
ATOM	2556	CA	SER B 122	21.491	39.047	-7.904	1.00	8.33
ATOM	2557	C	SER B 122	20.531	38.891	-6.732	1.00	8.33
ATOM	2558	O	SER B 122	19.965	37.833	-6.494	1.00	8.33
ATOM	2559	CB	SER B 122	22.875	38.562	-7.484	1.00	8.33
ATOM	2560	OG	SER B 122	23.832	38.967	-8.468	1.00	8.33
ATOM	2561	H	SER B 122	22.503	40.801	-8.558	1.00	20.00
ATOM	2562	HG	SER B 122	24.651	38.552	-8.225	1.00	20.00
ATOM	2563	N	LEU B 123	20.371	40.017	-6.012	1.00	10.07
ATOM	2564	CA	LEU B 123	19.436	40.032	-4.890	1.00	10.07

184

ATOM	2565	C	LEU B 123	17.973	39.912	-5.267	1.00	10.07
ATOM	2566	O	LEU B 123	17.134	39.559	-4.448	1.00	10.07
ATOM	2567	CB	LEU B 123	19.562	41.335	-4.118	1.00	10.07
ATOM	2568	CG	LEU B 123	20.938	41.678	-3.570	1.00	10.07
ATOM	2569	CD1	LEU B 123	21.015	43.169	-3.242	1.00	10.07
ATOM	2570	CD2	LEU B 123	21.330	40.782	-2.398	1.00	10.07
ATOM	2571	H	LEU B 123	20.845	40.864	-6.264	1.00	20.00
ATOM	2572	N	VAL B 124	17.680	40.300	-6.519	1.00	5.90
ATOM	2573	CA	VAL B 124	16.267	40.546	-6.784	1.00	5.90
ATOM	2574	C	VAL B 124	15.405	39.307	-6.803	1.00	5.90
ATOM	2575	O	VAL B 124	15.683	38.288	-7.425	1.00	5.90
ATOM	2576	CB	VAL B 124	16.078	41.404	-8.043	1.00	5.90
ATOM	2577	CG1	VAL B 124	14.619	41.768	-8.338	1.00	5.90
ATOM	2578	CG2	VAL B 124	16.871	42.690	-7.865	1.00	5.90
ATOM	2579	H	VAL B 124	18.375	40.396	-7.233	1.00	20.00
ATOM	2580	N	ASN B 125	14.303	39.483	-6.070	1.00	5.82
ATOM	2581	CA	ASN B 125	13.268	38.466	-6.159	1.00	5.82
ATOM	2582	C	ASN B 125	12.436	38.671	-7.381	1.00	5.82
ATOM	2583	O	ASN B 125	11.998	39.778	-7.656	1.00	5.82
ATOM	2584	CB	ASN B 125	12.354	38.519	-4.943	1.00	5.82
ATOM	2585	CG	ASN B 125	13.162	37.999	-3.808	1.00	5.82
ATOM	2586	OD1	ASN B 125	14.077	37.236	-4.056	1.00	5.82
ATOM	2587	ND2	ASN B 125	12.807	38.450	-2.591	1.00	5.82
ATOM	2588	H	ASN B 125	14.155	40.369	-5.628	1.00	20.00

185

ATOM	2589	1HD2	ASN	B	125	12.024	39.059	-2.498	1.00	20.00
ATOM	2590	2HD2	ASN	B	125	13.325	38.216	-1.766	1.00	20.00
ATOM	2591	N	PHE	B	126	12.207	37.549	-8.072	1.00	7.35
ATOM	2592	CA	PHE	B	126	11.119	37.606	-9.041	1.00	7.35
ATOM	2593	C	PHE	B	126	10.099	36.555	-8.715	1.00	7.35
ATOM	2594	O	PHE	B	126	9.564	35.843	-9.555	1.00	7.35
ATOM	2595	CB	PHE	B	126	11.595	37.426	-10.476	1.00	7.35
ATOM	2596	CG	PHE	B	126	12.638	38.457	-10.804	1.00	7.35
ATOM	2597	CD1	PHE	B	126	13.993	38.081	-10.727	1.00	7.35
ATOM	2598	CD2	PHE	B	126	12.248	39.758	-11.192	1.00	7.35
ATOM	2599	CE1	PHE	B	126	14.984	39.008	-11.092	1.00	7.35
ATOM	2600	CE2	PHE	B	126	13.239	40.685	-11.564	1.00	7.35
ATOM	2601	CZ	PHE	B	126	14.594	40.291	-11.532	1.00	7.35
ATOM	2602	H	PHE	B	126	12.688	36.693	-7.882	1.00	20.00
ATOM	2603	N	GLU	B	127	9.865	36.476	-7.396	1.00	24.73
ATOM	2604	CA	GLU	B	127	8.691	35.743	-6.955	1.00	24.73
ATOM	2605	C	GLU	B	127	7.431	36.370	-7.515	1.00	24.73
ATOM	2606	O	GLU	B	127	6.521	35.753	-8.053	1.00	24.73
ATOM	2607	CB	GLU	B	127	8.591	35.817	-5.445	1.00	24.73
ATOM	2608	CG	GLU	B	127	7.585	34.753	-5.001	1.00	24.73
ATOM	2609	CD	GLU	B	127	8.355	33.515	-4.517	1.00	24.73
ATOM	2610	OE1	GLU	B	127	8.966	33.486	-3.443	1.00	24.73
ATOM	2611	OE2	GLU	B	127	8.382	32.557	-5.246	1.00	24.73
ATOM	2612	H	GLU	B	127	10.416	36.983	-6.739	1.00	20.00

186

ATOM	2613	N	GLU B 128	7.441	37.688	-7.277	1.00	23.04
ATOM	2614	CA	GLU B 128	6.166	38.365	-7.373	1.00	23.04
ATOM	2615	C	GLU B 128	6.353	39.772	-7.856	1.00	23.04
ATOM	2616	O	GLU B 128	7.468	40.213	-8.110	1.00	23.04
ATOM	2617	CB	GLU B 128	5.557	38.339	-5.989	1.00	23.04
ATOM	2618	CG	GLU B 128	4.727	37.086	-5.729	1.00	23.04
ATOM	2619	CD	GLU B 128	3.295	37.307	-6.160	1.00	23.04
ATOM	2620	OE1	GLU B 128	2.980	38.384	-6.680	1.00	23.04
ATOM	2621	OE2	GLU B 128	2.500	36.393	-5.955	1.00	23.04
ATOM	2622	H	GLU B 128	8.219	38.174	-6.866	1.00	20.00
ATOM	2623	N	SER B 129	5.217	40.479	-7.935	1.00	19.86
ATOM	2624	CA	SER B 129	5.190	41.782	-8.619	1.00	19.86
ATOM	2625	C	SER B 129	5.966	42.944	-7.999	1.00	19.86
ATOM	2626	O	SER B 129	5.971	44.069	-8.479	1.00	19.86
ATOM	2627	CB	SER B 129	3.737	42.203	-8.827	1.00	19.86
ATOM	2628	OG	SER B 129	2.958	41.052	-9.163	1.00	19.86
ATOM	2629	H	SER B 129	4.353	40.037	-7.661	1.00	20.00
ATOM	2630	HG	SER B 129	2.038	41.313	-9.105	1.00	20.00
ATOM	2631	N	GLN B 130	6.604	42.618	-6.871	1.00	15.57
ATOM	2632	CA	GLN B 130	7.165	43.597	-5.948	1.00	15.57
ATOM	2633	C	GLN B 130	8.061	44.718	-6.469	1.00	15.57
ATOM	2634	O	GLN B 130	8.015	45.841	-5.981	1.00	15.57
ATOM	2635	CB	GLN B 130	7.858	42.813	-4.846	1.00	15.57
ATOM	2636	CG	GLN B 130	8.998	41.884	-5.311	1.00	15.57

187

ATOM	2637	CD	GLN B 130	8.664	40.407	-5.145	1.00	15.57
ATOM	2638	OE1	GLN B 130	9.297	39.522	-5.707	1.00	15.57
ATOM	2639	NE2	GLN B 130	7.630	40.142	-4.338	1.00	15.57
ATOM	2640	H	GLN B 130	6.616	41.649	-6.641	1.00	20.00
ATOM	2641	1HE2	GLN B 130	7.088	40.805	-3.827	1.00	20.00
ATOM	2642	2HE2	GLN B 130	7.346	39.189	-4.262	1.00	20.00
ATOM	2643	N	THR B 131	8.902	44.358	-7.447	1.00	3.96
ATOM	2644	CA	THR B 131	9.869	45.355	-7.893	1.00	3.96
ATOM	2645	C	THR B 131	9.359	46.228	-9.023	1.00	3.96
ATOM	2646	O	THR B 131	9.134	45.786	-10.147	1.00	3.96
ATOM	2647	CB	THR B 131	11.200	44.669	-8.225	1.00	3.96
ATOM	2648	OG1	THR B 131	11.738	44.065	-7.038	1.00	3.96
ATOM	2649	CG2	THR B 131	12.236	45.603	-8.859	1.00	3.96
ATOM	2650	H	THR B 131	8.839	43.456	-7.870	1.00	20.00
ATOM	2651	HG1	THR B 131	12.465	43.535	-7.339	1.00	20.00
ATOM	2652	N	PHE B 132	9.195	47.504	-8.640	1.00	6.06
ATOM	2653	CA	PHE B 132	8.580	48.458	-9.553	1.00	6.06
ATOM	2654	C	PHE B 132	9.126	49.862	-9.396	1.00	6.06
ATOM	2655	O	PHE B 132	9.692	50.198	-8.365	1.00	6.06
ATOM	2656	CB	PHE B 132	7.049	48.437	-9.410	1.00	6.06
ATOM	2657	CG	PHE B 132	6.573	48.792	-8.018	1.00	6.06
ATOM	2658	CD1	PHE B 132	6.682	50.119	-7.541	1.00	6.06
ATOM	2659	CD2	PHE B 132	6.006	47.778	-7.219	1.00	6.06
ATOM	2660	CE1	PHE B 132	6.234	50.430	-6.245	1.00	6.06

188

ATOM	2661	CE2	PHE B 132	5.552	48.087	-5.923	1.00	6.06
ATOM	2662	CZ	PHE B 132	5.675	49.409	-5.448	1.00	6.06
ATOM	2663	H	PHE B 132	9.489	47.782	-7.721	1.00	20.00
ATOM	2664	N	PHE B 133	8.893	50.667	-10.443	1.00	7.15
ATOM	2665	CA	PHE B 133	9.216	52.094	-10.375	1.00	7.15
ATOM	2666	C	PHE B 133	8.160	52.877	-11.118	1.00	7.15
ATOM	2667	O	PHE B 133	7.790	52.516	-12.224	1.00	7.15
ATOM	2668	CB	PHE B 133	10.603	52.353	-10.983	1.00	7.15
ATOM	2669	CG	PHE B 133	10.922	53.825	-11.169	1.00	7.15
ATOM	2670	CD1	PHE B 133	10.718	54.745	-10.116	1.00	7.15
ATOM	2671	CD2	PHE B 133	11.440	54.250	-12.412	1.00	7.15
ATOM	2672	CE1	PHE B 133	11.031	56.104	-10.306	1.00	7.15
ATOM	2673	CE2	PHE B 133	11.766	55.607	-12.599	1.00	7.15
ATOM	2674	CZ	PHE B 133	11.556	56.522	-11.547	1.00	7.15
ATOM	2675	H	PHE B 133	8.474	50.273	-11.267	1.00	20.00
ATOM	2676	N	GLY B 134	7.687	53.957	-10.491	1.00	4.00
ATOM	2677	CA	GLY B 134	6.660	54.684	-11.218	1.00	4.00
ATOM	2678	C	GLY B 134	6.524	56.129	-10.814	1.00	4.00
ATOM	2679	O	GLY B 134	6.950	56.542	-9.741	1.00	4.00
ATOM	2680	H	GLY B 134	8.007	54.259	-9.590	1.00	20.00
ATOM	2681	N	LEU B 135	5.913	56.875	-11.747	1.00	5.48
ATOM	2682	CA	LEU B 135	5.698	58.301	-11.516	1.00	5.48
ATOM	2683	C	LEU B 135	4.262	58.657	-11.780	1.00	5.48
ATOM	2684	O	LEU B 135	3.551	57.936	-12.470	1.00	5.48

189

ATOM	2685	CB	LEU B 135	6.481	59.215	-12.461	1.00	5.48
ATOM	2686	CG	LEU B 135	7.961	58.954	-12.694	1.00	5.48
ATOM	2687	CD1	LEU B 135	8.553	60.056	-13.571	1.00	5.48
ATOM	2688	CD2	LEU B 135	8.749	58.771	-11.408	1.00	5.48
ATOM	2689	H	LEU B 135	5.468	56.411	-12.517	1.00	20.00
ATOM	2690	N	TYR B 136	3.902	59.841	-11.268	1.00	5.12
ATOM	2691	CA	TYR B 136	2.670	60.475	-11.731	1.00	5.12
ATOM	2692	C	TYR B 136	2.647	61.949	-11.422	1.00	5.12
ATOM	2693	O	TYR B 136	3.133	62.379	-10.385	1.00	5.12
ATOM	2694	CB	TYR B 136	1.414	59.795	-11.169	1.00	5.12
ATOM	2695	CG	TYR B 136	1.462	59.619	-9.671	1.00	5.12
ATOM	2696	CD1	TYR B 136	2.201	58.549	-9.128	1.00	5.12
ATOM	2697	CD2	TYR B 136	0.734	60.509	-8.860	1.00	5.12
ATOM	2698	CE1	TYR B 136	2.150	58.319	-7.745	1.00	5.12
ATOM	2699	CE2	TYR B 136	0.675	60.270	-7.479	1.00	5.12
ATOM	2700	CZ	TYR B 136	1.355	59.160	-6.945	1.00	5.12
ATOM	2701	OH	TYR B 136	1.232	58.901	-5.596	1.00	5.12
ATOM	2702	H	TYR B 136	4.467	60.252	-10.548	1.00	20.00
ATOM	2703	HH	TYR B 136	1.239	59.729	-5.136	1.00	20.00
ATOM	2704	N	LYS B 137	2.064	62.706	-12.363	1.00	11.54
ATOM	2705	CA	LYS B 137	1.910	64.129	-12.070	1.00	11.54
ATOM	2706	C	LYS B 137	0.784	64.402	-11.084	1.00	11.54
ATOM	2707	O	LYS B 137	-0.262	63.763	-11.129	1.00	11.54
ATOM	2708	CB	LYS B 137	1.758	64.935	-13.373	1.00	11.54

190

ATOM	2709	CG	LYS B 137	1.835	66.448	-13.139	1.00	11.54
ATOM	2710	CD	LYS B 137	1.837	67.348	-14.372	1.00	11.54
ATOM	2711	CE	LYS B 137	1.746	68.811	-13.928	1.00	11.54
ATOM	2712	NZ	LYS B 137	2.007	69.724	-15.050	1.00	11.54
ATOM	2713	H	LYS B 137	1.698	62.264	-13.184	1.00	20.00
ATOM	2714	1HZ	LYS B 137	1.867	70.705	-14.740	1.00	20.00
ATOM	2715	2HZ	LYS B 137	3.010	69.645	-15.337	1.00	20.00
ATOM	2716	3HZ	LYS B 137	1.404	69.516	-15.872	1.00	20.00
ATOM	2717	N	LEU B 138	1.070	65.368	-10.198	1.00	2.56
ATOM	2718	CA	LEU B 138	0.042	65.880	-9.295	1.00	2.56
ATOM	2719	C	LEU B 138	-0.736	67.067	-9.876	1.00	2.56
ATOM	2720	O	LEU B 138	-1.506	67.689	-9.144	1.00	2.56
ATOM	2721	CB	LEU B 138	0.688	66.242	-7.949	1.00	2.56
ATOM	2722	CG	LEU B 138	1.557	65.135	-7.341	1.00	2.56
ATOM	2723	CD1	LEU B 138	2.317	65.642	-6.121	1.00	2.56
ATOM	2724	CD2	LEU B 138	0.766	63.865	-7.029	1.00	2.56
ATOM	2725	OXT	LEU B 138	-0.574	67.379	-11.062	1.00	2.56
ATOM	2726	H	LEU B 138	1.965	65.813	-10.253	1.00	20.00
ATOM	2727	N	ARG C 1	-11.122	63.107	-5.160	1.00	5.73
ATOM	2728	CA	ARG C 1	-12.158	62.194	-5.656	1.00	5.73
ATOM	2729	C	ARG C 1	-12.274	61.039	-4.682	1.00	5.73
ATOM	2730	O	ARG C 1	-12.338	61.304	-3.491	1.00	5.73
ATOM	2731	CB	ARG C 1	-11.889	61.777	-7.105	1.00	5.73
ATOM	2732	CG	ARG C 1	-12.301	62.841	-8.119	1.00	5.73

191

ATOM	2733	CD	ARG C	1	-12.165	62.329	-9.552	1.00	5.73
ATOM	2734	NE	ARG C	1	-12.591	63.346	-10.511	1.00	5.73
ATOM	2735	CZ	ARG C	1	-11.792	63.695	-11.543	1.00	5.73
ATOM	2736	NH1	ARG C	1	-12.217	64.618	-12.404	1.00	5.73
ATOM	2737	NH2	ARG C	1	-10.592	63.129	-11.697	1.00	5.73
ATOM	2738	1H	ARG C	1	-11.124	64.006	-5.682	1.00	20.00
ATOM	2739	2H	ARG C	1	-11.336	63.267	-4.152	1.00	20.00
ATOM	2740	3H	ARG C	1	-10.188	62.653	-5.231	1.00	20.00
ATOM	2741	HE	ARG C	1	-13.500	63.748	-10.389	1.00	20.00
ATOM	2742	1HH1	ARG C	1	-11.658	64.901	-13.184	1.00	20.00
ATOM	2743	2HH1	ARG C	1	-13.111	65.052	-12.285	1.00	20.00
ATOM	2744	1HH2	ARG C	1	-9.999	63.354	-12.471	1.00	20.00
ATOM	2745	2HH2	ARG C	1	-10.245	62.467	-11.031	1.00	20.00
ATOM	2746	N	LYS C	2	-12.286	59.794	-5.199	1.00	19.49
ATOM	2747	CA	LYS C	2	-12.453	58.651	-4.301	1.00	19.49
ATOM	2748	C	LYS C	2	-11.210	58.413	-3.504	1.00	19.49
ATOM	2749	O	LYS C	2	-10.120	58.321	-4.054	1.00	19.49
ATOM	2750	CB	LYS C	2	-12.747	57.342	-5.032	1.00	19.49
ATOM	2751	CG	LYS C	2	-14.079	57.283	-5.763	1.00	19.49
ATOM	2752	CD	LYS C	2	-14.062	58.092	-7.045	1.00	19.49
ATOM	2753	CE	LYS C	2	-15.357	57.915	-7.789	1.00	19.49
ATOM	2754	NZ	LYS C	2	-16.406	58.884	-7.450	1.00	19.49
ATOM	2755	H	LYS C	2	-12.075	59.589	-6.151	1.00	20.00
ATOM	2756	1HZ	LYS C	2	-17.050	58.874	-8.282	1.00	20.00

192

ATOM	2757	2HZ	LYS	C	2	-16.899	58.602	-6.579	1.00	20.00
ATOM	2758	3HZ	LYS	C	2	-16.014	59.840	-7.355	1.00	20.00
ATOM	2759	N	VAL	C	3	-11.437	58.360	-2.191	1.00	4.59
ATOM	2760	CA	VAL	C	3	-10.328	58.169	-1.270	1.00	4.59
ATOM	2761	C	VAL	C	3	-10.810	57.210	-0.203	1.00	4.59
ATOM	2762	O	VAL	C	3	-11.995	57.162	0.117	1.00	4.59
ATOM	2763	CB	VAL	C	3	-9.876	59.524	-0.679	1.00	4.59
ATOM	2764	CG1	VAL	C	3	-8.749	59.403	0.351	1.00	4.59
ATOM	2765	CG2	VAL	C	3	-9.443	60.490	-1.784	1.00	4.59
ATOM	2766	H	VAL	C	3	-12.366	58.386	-1.821	1.00	20.00
ATOM	2767	N	ALA	C	4	-9.833	56.450	0.299	1.00	5.22
ATOM	2768	CA	ALA	C	4	-10.047	55.588	1.445	1.00	5.22
ATOM	2769	C	ALA	C	4	-8.759	55.575	2.228	1.00	5.22
ATOM	2770	O	ALA	C	4	-7.677	55.614	1.655	1.00	5.22
ATOM	2771	CB	ALA	C	4	-10.359	54.160	0.998	1.00	5.22
ATOM	2772	H	ALA	C	4	-8.902	56.534	-0.066	1.00	20.00
ATOM	2773	N	HIS	C	5	-8.926	55.512	3.548	1.00	4.76
ATOM	2774	CA	HIS	C	5	-7.770	55.262	4.404	1.00	4.76
ATOM	2775	C	HIS	C	5	-8.312	54.515	5.584	1.00	4.76
ATOM	2776	O	HIS	C	5	-9.121	55.092	6.283	1.00	4.76
ATOM	2777	CB	HIS	C	5	-7.137	56.578	4.880	1.00	4.76
ATOM	2778	CG	HIS	C	5	-5.938	56.284	5.753	1.00	4.76
ATOM	2779	ND1	HIS	C	5	-4.695	56.176	5.267	1.00	4.76
ATOM	2780	CD2	HIS	C	5	-5.902	56.052	7.133	1.00	4.76

193

ATOM	2781	CE1	HIS	C	5	-3.881	55.876	6.322	1.00	4.76
ATOM	2782	NE2	HIS	C	5	-4.616	55.799	7.469	1.00	4.76
ATOM	2783	H	HIS	C	5	-9.845	55.588	3.945	1.00	20.00
ATOM	2784	HD1	HIS	C	5	-4.439	56.295	4.327	1.00	20.00
ATOM	2785	N	LEU	C	6	-7.889	53.257	5.746	1.00	6.04
ATOM	2786	CA	LEU	C	6	-8.469	52.397	6.777	1.00	6.04
ATOM	2787	C	LEU	C	6	-7.439	51.931	7.762	1.00	6.04
ATOM	2788	O	LEU	C	6	-6.284	51.752	7.403	1.00	6.04
ATOM	2789	CB	LEU	C	6	-9.028	51.122	6.176	1.00	6.04
ATOM	2790	CG	LEU	C	6	-10.064	51.332	5.095	1.00	6.04
ATOM	2791	CD1	LEU	C	6	-10.532	49.982	4.586	1.00	6.04
ATOM	2792	CD2	LEU	C	6	-11.226	52.191	5.575	1.00	6.04
ATOM	2793	H	LEU	C	6	-7.203	52.882	5.126	1.00	20.00
ATOM	2794	N	THR	C	7	-7.908	51.695	8.993	1.00	3.03
ATOM	2795	CA	THR	C	7	-6.966	51.140	9.959	1.00	3.03
ATOM	2796	C	THR	C	7	-7.318	49.722	10.363	1.00	3.03
ATOM	2797	O	THR	C	7	-8.439	49.261	10.178	1.00	3.03
ATOM	2798	CB	THR	C	7	-6.867	52.062	11.173	1.00	3.03
ATOM	2799	OG1	THR	C	7	-8.176	52.445	11.612	1.00	3.03
ATOM	2800	CG2	THR	C	7	-6.030	53.305	10.859	1.00	3.03
ATOM	2801	H	THR	C	7	-8.866	51.841	9.252	1.00	20.00
ATOM	2802	HG1	THR	C	7	-8.091	52.724	12.514	1.00	20.00
ATOM	2803	N	GLY	C	8	-6.290	49.040	10.898	1.00	3.29
ATOM	2804	CA	GLY	C	8	-6.531	47.675	11.365	1.00	3.29

194

ATOM	2805	C	GLY C	8	-7.155	47.598	12.747	1.00	3.29
ATOM	2806	O	GLY C	8	-6.839	48.372	13.644	1.00	3.29
ATOM	2807	H	GLY C	8	-5.388	49.475	10.962	1.00	20.00
ATOM	2808	N	LYS C	9	-8.054	46.609	12.887	1.00	6.71
ATOM	2809	CA	LYS C	9	-8.724	46.455	14.179	1.00	6.71
ATOM	2810	C	LYS C	9	-7.858	45.990	15.333	1.00	6.71
ATOM	2811	O	LYS C	9	-7.574	44.810	15.502	1.00	6.71
ATOM	2812	CB	LYS C	9	-9.923	45.517	14.099	1.00	6.71
ATOM	2813	CG	LYS C	9	-11.065	46.024	13.232	1.00	6.71
ATOM	2814	CD	LYS C	9	-12.326	45.188	13.433	1.00	6.71
ATOM	2815	CE	LYS C	9	-13.508	45.733	12.633	1.00	6.71
ATOM	2816	NZ	LYS C	9	-14.572	44.722	12.583	1.00	6.71
ATOM	2817	H	LYS C	9	-8.285	46.041	12.094	1.00	20.00
ATOM	2818	1HZ	LYS C	9	-15.268	44.980	11.857	1.00	20.00
ATOM	2819	2HZ	LYS C	9	-14.168	43.814	12.239	1.00	20.00
ATOM	2820	3HZ	LYS C	9	-15.015	44.575	13.506	1.00	20.00
ATOM	2821	N	SER C	10	-7.530	46.982	16.177	1.00	13.61
ATOM	2822	CA	SER C	10	-6.930	46.711	17.490	1.00	13.61
ATOM	2823	C	SER C	10	-7.500	45.534	18.260	1.00	13.61
ATOM	2824	O	SER C	10	-6.811	44.625	18.709	1.00	13.61
ATOM	2825	CB	SER C	10	-7.009	47.953	18.372	1.00	13.61
ATOM	2826	OG	SER C	10	-6.617	49.092	17.609	1.00	13.61
ATOM	2827	H	SER C	10	-7.560	47.914	15.805	1.00	20.00
ATOM	2828	HG	SER C	10	-6.513	49.803	18.230	1.00	20.00

195

ATOM	2829	N	ASN	C	11	-8.831	45.583	18.399	1.00	8.64
ATOM	2830	CA	ASN	C	11	-9.426	44.390	18.989	1.00	8.64
ATOM	2831	C	ASN	C	11	-10.069	43.481	17.969	1.00	8.64
ATOM	2832	O	ASN	C	11	-11.272	43.259	17.930	1.00	8.64
ATOM	2833	CB	ASN	C	11	-10.342	44.728	20.173	1.00	8.64
ATOM	2834	CG	ASN	C	11	-9.562	45.112	21.433	1.00	8.64
ATOM	2835	OD1	ASN	C	11	-10.138	45.560	22.414	1.00	8.64
ATOM	2836	ND2	ASN	C	11	-8.230	44.922	21.405	1.00	8.64
ATOM	2837	H	ASN	C	11	-9.369	46.347	18.044	1.00	20.00
ATOM	2838	1HD2	ASN	C	11	-7.694	44.571	20.632	1.00	20.00
ATOM	2839	2HD2	ASN	C	11	-7.746	45.163	22.245	1.00	20.00
ATOM	2840	N	SER	C	12	-9.167	42.939	17.144	1.00	14.76
ATOM	2841	CA	SER	C	12	-9.586	41.802	16.339	1.00	14.76
ATOM	2842	C	SER	C	12	-8.904	40.563	16.865	1.00	14.76
ATOM	2843	O	SER	C	12	-7.930	40.637	17.606	1.00	14.76
ATOM	2844	CB	SER	C	12	-9.272	42.024	14.859	1.00	14.76
ATOM	2845	OG	SER	C	12	-10.060	41.134	14.062	1.00	14.76
ATOM	2846	H	SER	C	12	-8.198	43.194	17.191	1.00	20.00
ATOM	2847	HG	SER	C	12	-10.101	41.522	13.194	1.00	20.00
ATOM	2848	N	ARG	C	13	-9.465	39.409	16.476	1.00	14.62
ATOM	2849	CA	ARG	C	13	-8.762	38.197	16.886	1.00	14.62
ATOM	2850	C	ARG	C	13	-7.415	38.113	16.185	1.00	14.62
ATOM	2851	O	ARG	C	13	-7.237	38.658	15.107	1.00	14.62
ATOM	2852	CB	ARG	C	13	-9.649	36.969	16.634	1.00	14.62

196

ATOM	2853	CG	ARG C	13	-10.958	37.042	17.429	1.00	14.62
ATOM	2854	CD	ARG C	13	-11.796	35.761	17.346	1.00	14.62
ATOM	2855	NE	ARG C	13	-12.945	35.813	18.255	1.00	14.62
ATOM	2856	CZ	ARG C	13	-12.821	35.476	19.560	1.00	14.62
ATOM	2857	NH1	ARG C	13	-13.868	35.600	20.373	1.00	14.62
ATOM	2858	NH2	ARG C	13	-11.660	35.027	20.039	1.00	14.62
ATOM	2859	H	ARG C	13	-10.181	39.450	15.778	1.00	20.00
ATOM	2860	HE	ARG C	13	-13.809	36.153	17.881	1.00	20.00
ATOM	2861	1HH1	ARG C	13	-13.804	35.371	21.344	1.00	20.00
ATOM	2862	2HH1	ARG C	13	-14.745	35.930	20.022	1.00	20.00
ATOM	2863	1HH2	ARG C	13	-11.538	34.791	21.003	1.00	20.00
ATOM	2864	2HH2	ARG C	13	-10.881	34.919	19.423	1.00	20.00
ATOM	2865	N	SER C	14	-6.474	37.379	16.812	1.00	5.58
ATOM	2866	CA	SER C	14	-5.119	37.234	16.246	1.00	5.58
ATOM	2867	C	SER C	14	-5.031	36.662	14.863	1.00	5.58
ATOM	2868	O	SER C	14	-4.028	36.618	14.167	1.00	5.58
ATOM	2869	CB	SER C	14	-4.293	36.320	17.124	1.00	5.58
ATOM	2870	OG	SER C	14	-4.659	36.531	18.486	1.00	5.58
ATOM	2871	H	SER C	14	-6.642	36.896	17.668	1.00	20.00
ATOM	2872	HG	SER C	14	-3.837	36.636	18.947	1.00	20.00
ATOM	2873	N	MET C	15	-6.184	36.171	14.535	1.00	11.01
ATOM	2874	CA	MET C	15	-6.374	35.586	13.259	1.00	11.01
ATOM	2875	C	MET C	15	-6.693	36.528	12.088	1.00	11.01
ATOM	2876	O	MET C	15	-5.846	36.537	11.212	1.00	11.01

197

ATOM	2877	CB	MET	C	15	-7.437	34.564	13.481	1.00	11.01
ATOM	2878	CG	MET	C	15	-7.404	33.532	14.569	1.00	11.01
ATOM	2879	SD	MET	C	15	-8.931	32.670	14.158	1.00	11.01
ATOM	2880	CE	MET	C	15	-9.999	33.725	13.122	1.00	11.01
ATOM	2881	H	MET	C	15	-6.889	36.187	15.229	1.00	20.00
ATOM	2882	N	PRO	C	16	-7.852	37.294	11.986	1.00	6.76
ATOM	2883	CA	PRO	C	16	-7.930	38.151	10.789	1.00	6.76
ATOM	2884	C	PRO	C	16	-7.180	39.476	10.950	1.00	6.76
ATOM	2885	O	PRO	C	16	-6.989	40.010	12.036	1.00	6.76
ATOM	2886	CB	PRO	C	16	-9.435	38.379	10.638	1.00	6.76
ATOM	2887	CG	PRO	C	16	-9.925	38.490	12.082	1.00	6.76
ATOM	2888	CD	PRO	C	16	-9.037	37.494	12.840	1.00	6.76
ATOM	2889	N	LEU	C	17	-6.817	40.019	9.779	1.00	6.37
ATOM	2890	CA	LEU	C	17	-6.599	41.462	9.727	1.00	6.37
ATOM	2891	C	LEU	C	17	-7.895	42.076	9.257	1.00	6.37
ATOM	2892	O	LEU	C	17	-8.391	41.740	8.191	1.00	6.37
ATOM	2893	CB	LEU	C	17	-5.479	41.803	8.742	1.00	6.37
ATOM	2894	CG	LEU	C	17	-5.026	43.267	8.733	1.00	6.37
ATOM	2895	CD1	LEU	C	17	-4.530	43.745	10.102	1.00	6.37
ATOM	2896	CD2	LEU	C	17	-3.983	43.501	7.639	1.00	6.37
ATOM	2897	H	LEU	C	17	-6.948	39.513	8.930	1.00	20.00
ATOM	2898	N	GLU	C	18	-8.446	42.951	10.101	1.00	14.08
ATOM	2899	CA	GLU	C	18	-9.702	43.528	9.645	1.00	14.08
ATOM	2900	C	GLU	C	18	-9.574	45.029	9.569	1.00	14.08

198

ATOM	2901	O	GLU	C	18	-8.831	45.628	10.338	1.00	14.08
ATOM	2902	CB	GLU	C	18	-10.847	43.100	10.561	1.00	14.08
ATOM	2903	CG	GLU	C	18	-12.185	42.922	9.829	1.00	14.08
ATOM	2904	CD	GLU	C	18	-13.334	42.810	10.818	1.00	14.08
ATOM	2905	OE1	GLU	C	18	-13.140	42.401	11.960	1.00	14.08
ATOM	2906	OE2	GLU	C	18	-14.450	43.208	10.492	1.00	14.08
ATOM	2907	H	GLU	C	18	-8.002	43.255	10.944	1.00	20.00
ATOM	2908	N	TRP	C	19	-10.296	45.601	8.598	1.00	6.20
ATOM	2909	CA	TRP	C	19	-10.197	47.049	8.465	1.00	6.20
ATOM	2910	C	TRP	C	19	-11.343	47.773	9.141	1.00	6.20
ATOM	2911	O	TRP	C	19	-12.379	47.189	9.439	1.00	6.20
ATOM	2912	CB	TRP	C	19	-10.106	47.441	6.991	1.00	6.20
ATOM	2913	CG	TRP	C	19	-8.853	46.885	6.352	1.00	6.20
ATOM	2914	CD1	TRP	C	19	-8.795	45.941	5.314	1.00	6.20
ATOM	2915	CD2	TRP	C	19	-7.474	47.195	6.660	1.00	6.20
ATOM	2916	NE1	TRP	C	19	-7.507	45.654	4.982	1.00	6.20
ATOM	2917	CE2	TRP	C	19	-6.655	46.395	5.794	1.00	6.20
ATOM	2918	CE3	TRP	C	19	-6.866	48.054	7.601	1.00	6.20
ATOM	2919	CZ2	TRP	C	19	-5.247	46.481	5.878	1.00	6.20
ATOM	2920	CZ3	TRP	C	19	-5.459	48.130	7.676	1.00	6.20
ATOM	2921	CH2	TRP	C	19	-4.653	47.342	6.824	1.00	6.20
ATOM	2922	H	TRP	C	19	-10.942	45.070	8.052	1.00	20.00
ATOM	2923	HE1	TRP	C	19	-7.222	45.005	4.305	1.00	20.00
ATOM	2924	N	GLU	C	20	-11.103	49.074	9.364	1.00	5.13

199

ATOM	2925	CA	GLU C	20	-12.119	49.871	10.042	1.00	5.13
ATOM	2926	C	GLU C	20	-12.285	51.257	9.464	1.00	5.13
ATOM	2927	O	GLU C	20	-11.330	51.830	8.954	1.00	5.13
ATOM	2928	CB	GLU C	20	-11.781	49.982	11.524	1.00	5.13
ATOM	2929	CG	GLU C	20	-12.881	49.370	12.390	1.00	5.13
ATOM	2930	CD	GLU C	20	-12.543	49.511	13.862	1.00	5.13
ATOM	2931	OE1	GLU C	20	-12.218	50.617	14.289	1.00	5.13
ATOM	2932	OE2	GLU C	20	-12.620	48.516	14.582	1.00	5.13
ATOM	2933	H	GLU C	20	-10.183	49.447	9.224	1.00	20.00
ATOM	2934	N	ASP C	21	-13.538	51.745	9.612	1.00	13.73
ATOM	2935	CA	ASP C	21	-13.925	53.060	9.089	1.00	13.73
ATOM	2936	C	ASP C	21	-14.013	54.183	10.109	1.00	13.73
ATOM	2937	O	ASP C	21	-13.694	55.339	9.855	1.00	13.73
ATOM	2938	CB	ASP C	21	-15.246	53.010	8.312	1.00	13.73
ATOM	2939	CG	ASP C	21	-15.275	51.896	7.282	1.00	13.73
ATOM	2940	OD1	ASP C	21	-16.364	51.402	7.002	1.00	13.73
ATOM	2941	OD2	ASP C	21	-14.223	51.517	6.768	1.00	13.73
ATOM	2942	H	ASP C	21	-14.244	51.127	9.948	1.00	20.00
ATOM	2943	N	THR C	22	-14.467	53.815	11.308	1.00	11.65
ATOM	2944	CA	THR C	22	-14.684	54.918	12.238	1.00	11.65
ATOM	2945	C	THR C	22	-13.502	55.223	13.145	1.00	11.65
ATOM	2946	O	THR C	22	-13.506	55.015	14.351	1.00	11.65
ATOM	2947	CB	THR C	22	-16.006	54.707	12.979	1.00	11.65
ATOM	2948	OG1	THR C	22	-17.011	54.362	12.015	1.00	11.65

200

ATOM	2949	CG2	THR	C	22	-16.454	55.936	13.781	1.00	11.65
ATOM	2950	H	THR	C	22	-14.702	52.870	11.523	1.00	20.00
ATOM	2951	HG1	THR	C	22	-17.830	54.261	12.480	1.00	20.00
ATOM	2952	N	TYR	C	23	-12.472	55.754	12.473	1.00	6.57
ATOM	2953	CA	TYR	C	23	-11.280	56.165	13.207	1.00	6.57
ATOM	2954	C	TYR	C	23	-10.882	57.564	12.776	1.00	6.57
ATOM	2955	O	TYR	C	23	-11.265	58.019	11.707	1.00	6.57
ATOM	2956	CB	TYR	C	23	-10.164	55.122	13.006	1.00	6.57
ATOM	2957	CG	TYR	C	23	-8.920	55.433	13.811	1.00	6.57
ATOM	2958	CD1	TYR	C	23	-7.789	55.957	13.149	1.00	6.57
ATOM	2959	CD2	TYR	C	23	-8.927	55.200	15.201	1.00	6.57
ATOM	2960	CE1	TYR	C	23	-6.647	56.277	13.901	1.00	6.57
ATOM	2961	CE2	TYR	C	23	-7.782	55.514	15.951	1.00	6.57
ATOM	2962	CZ	TYR	C	23	-6.660	56.057	15.293	1.00	6.57
ATOM	2963	OH	TYR	C	23	-5.540	56.393	16.025	1.00	6.57
ATOM	2964	H	TYR	C	23	-12.573	55.927	11.487	1.00	20.00
ATOM	2965	HH	TYR	C	23	-5.604	56.042	16.904	1.00	20.00
ATOM	2966	N	GLY	C	24	-10.108	58.222	13.667	1.00	5.63
ATOM	2967	CA	GLY	C	24	-9.714	59.625	13.501	1.00	5.63
ATOM	2968	C	GLY	C	24	-9.473	60.080	12.077	1.00	5.63
ATOM	2969	O	GLY	C	24	-10.171	60.934	11.543	1.00	5.63
ATOM	2970	H	GLY	C	24	-9.854	57.735	14.501	1.00	20.00
ATOM	2971	N	ILE	C	25	-8.454	59.456	11.464	1.00	5.38
ATOM	2972	CA	ILE	C	25	-8.434	59.750	10.041	1.00	5.38

201

ATOM	2973	C	ILE C	25	-8.615	58.538	9.161	1.00	5.38
ATOM	2974	O	ILE C	25	-7.741	58.094	8.430	1.00	5.38
ATOM	2975	CB	ILE C	25	-7.254	60.623	9.618	1.00	5.38
ATOM	2976	CG1	ILE C	25	-6.921	61.660	10.699	1.00	5.38
ATOM	2977	CG2	ILE C	25	-7.670	61.298	8.310	1.00	5.38
ATOM	2978	CD1	ILE C	25	-5.541	62.297	10.587	1.00	5.38
ATOM	2979	H	ILE C	25	-7.838	58.799	11.901	1.00	20.00
ATOM	2980	N	VAL C	26	-9.849	58.042	9.273	1.00	4.68
ATOM	2981	CA	VAL C	26	-10.267	57.013	8.342	1.00	4.68
ATOM	2982	C	VAL C	26	-11.447	57.485	7.520	1.00	4.68
ATOM	2983	O	VAL C	26	-12.430	58.020	8.017	1.00	4.68
ATOM	2984	CB	VAL C	26	-10.539	55.710	9.086	1.00	4.68
ATOM	2985	CG1	VAL C	26	-11.229	54.705	8.186	1.00	4.68
ATOM	2986	CG2	VAL C	26	-9.233	55.113	9.605	1.00	4.68
ATOM	2987	H	VAL C	26	-10.506	58.396	9.945	1.00	20.00
ATOM	2988	N	LEU C	27	-11.244	57.327	6.202	1.00	5.09
ATOM	2989	CA	LEU C	27	-12.194	57.944	5.282	1.00	5.09
ATOM	2990	C	LEU C	27	-12.657	57.046	4.182	1.00	5.09
ATOM	2991	O	LEU C	27	-12.047	56.030	3.863	1.00	5.09
ATOM	2992	CB	LEU C	27	-11.602	59.160	4.596	1.00	5.09
ATOM	2993	CG	LEU C	27	-10.839	59.981	5.603	1.00	5.09
ATOM	2994	CD1	LEU C	27	-9.551	60.492	4.968	1.00	5.09
ATOM	2995	CD2	LEU C	27	-11.756	60.922	6.397	1.00	5.09
ATOM	2996	H	LEU C	27	-10.422	56.842	5.903	1.00	20.00

202

ATOM	2997	N	LEU C	28	-13.754	57.566	3.606	1.00	7.30
ATOM	2998	CA	LEU C	28	-14.469	56.924	2.525	1.00	7.30
ATOM	2999	C	LEU C	28	-15.080	57.978	1.618	1.00	7.30
ATOM	3000	O	LEU C	28	-15.783	58.861	2.091	1.00	7.30
ATOM	3001	CB	LEU C	28	-15.574	56.077	3.156	1.00	7.30
ATOM	3002	CG	LEU C	28	-16.415	55.343	2.124	1.00	7.30
ATOM	3003	CD1	LEU C	28	-15.498	54.547	1.215	1.00	7.30
ATOM	3004	CD2	LEU C	28	-17.526	54.498	2.745	1.00	7.30
ATOM	3005	H	LEU C	28	-14.169	58.398	3.975	1.00	20.00
ATOM	3006	N	SER C	29	-14.830	57.802	0.310	1.00	16.57
ATOM	3007	CA	SER C	29	-15.560	58.618	-0.661	1.00	16.57
ATOM	3008	C	SER C	29	-15.927	57.838	-1.909	1.00	16.57
ATOM	3009	O	SER C	29	-15.149	57.761	-2.849	1.00	16.57
ATOM	3010	CB	SER C	29	-14.747	59.853	-1.060	1.00	16.57
ATOM	3011	OG	SER C	29	-14.301	60.551	0.105	1.00	16.57
ATOM	3012	H	SER C	29	-14.073	57.193	0.058	1.00	20.00
ATOM	3013	HG	SER C	29	-13.788	61.289	-0.191	1.00	20.00
ATOM	3014	N	GLY C	30	-17.133	57.242	-1.899	1.00	4.20
ATOM	3015	CA	GLY C	30	-17.540	56.505	-3.103	1.00	4.20
ATOM	3016	C	GLY C	30	-17.068	55.057	-3.192	1.00	4.20
ATOM	3017	O	GLY C	30	-17.661	54.210	-3.845	1.00	4.20
ATOM	3018	H	GLY C	30	-17.718	57.271	-1.087	1.00	20.00
ATOM	3019	N	VAL C	31	-15.961	54.797	-2.483	1.00	3.10
ATOM	3020	CA	VAL C	31	-15.540	53.404	-2.331	1.00	3.10

203

ATOM	3021	C	VAL C	31	-16.559	52.715	-1.420	1.00	3.10
ATOM	3022	O	VAL C	31	-17.358	53.381	-0.772	1.00	3.10
ATOM	3023	CB	VAL C	31	-14.095	53.422	-1.769	1.00	3.10
ATOM	3024	CG1	VAL C	31	-13.457	52.056	-1.499	1.00	3.10
ATOM	3025	CG2	VAL C	31	-13.194	54.261	-2.679	1.00	3.10
ATOM	3026	H	VAL C	31	-15.577	55.509	-1.903	1.00	20.00
ATOM	3027	N	LYS C	32	-16.526	51.382	-1.382	1.00	18.46
ATOM	3028	CA	LYS C	32	-17.316	50.776	-0.318	1.00	18.46
ATOM	3029	C	LYS C	32	-16.521	49.683	0.344	1.00	18.46
ATOM	3030	O	LYS C	32	-15.732	49.009	-0.303	1.00	18.46
ATOM	3031	CB	LYS C	32	-18.653	50.264	-0.861	1.00	18.46
ATOM	3032	CG	LYS C	32	-19.634	49.808	0.224	1.00	18.46
ATOM	3033	CD	LYS C	32	-20.977	49.373	-0.353	1.00	18.46
ATOM	3034	CE	LYS C	32	-20.842	48.234	-1.360	1.00	18.46
ATOM	3035	NZ	LYS C	32	-22.165	47.978	-1.939	1.00	18.46
ATOM	3036	H	LYS C	32	-15.934	50.855	-1.996	1.00	20.00
ATOM	3037	1HZ	LYS C	32	-22.091	47.237	-2.663	1.00	20.00
ATOM	3038	2HZ	LYS C	32	-22.819	47.681	-1.186	1.00	20.00
ATOM	3039	3HZ	LYS C	32	-22.516	48.855	-2.374	1.00	20.00
ATOM	3040	N	TYR C	33	-16.750	49.537	1.652	1.00	6.60
ATOM	3041	CA	TYR C	33	-16.085	48.415	2.297	1.00	6.60
ATOM	3042	C	TYR C	33	-17.008	47.232	2.352	1.00	6.60
ATOM	3043	O	TYR C	33	-18.202	47.359	2.600	1.00	6.60
ATOM	3044	CB	TYR C	33	-15.590	48.819	3.685	1.00	6.60

204

ATOM	3045	CG	TYR C	33	-14.855	50.126	3.535	1.00	6.60
ATOM	3046	CD1	TYR C	33	-15.445	51.301	4.037	1.00	6.60
ATOM	3047	CD2	TYR C	33	-13.623	50.139	2.857	1.00	6.60
ATOM	3048	CE1	TYR C	33	-14.780	52.522	3.855	1.00	6.60
ATOM	3049	CE2	TYR C	33	-12.980	51.364	2.640	1.00	6.60
ATOM	3050	CZ	TYR C	33	-13.568	52.536	3.138	1.00	6.60
ATOM	3051	OH	TYR C	33	-12.933	53.732	2.886	1.00	6.60
ATOM	3052	H	TYR C	33	-17.413	50.092	2.154	1.00	20.00
ATOM	3053	HH	TYR C	33	-12.187	53.844	3.467	1.00	20.00
ATOM	3054	N	LYS C	34	-16.411	46.075	2.067	1.00	11.73
ATOM	3055	CA	LYS C	34	-17.262	44.901	2.159	1.00	11.73
ATOM	3056	C	LYS C	34	-16.705	43.878	3.137	1.00	11.73
ATOM	3057	O	LYS C	34	-16.525	44.178	4.310	1.00	11.73
ATOM	3058	CB	LYS C	34	-17.587	44.396	0.747	1.00	11.73
ATOM	3059	CG	LYS C	34	-18.886	43.591	0.707	1.00	11.73
ATOM	3060	CD	LYS C	34	-19.229	43.105	-0.697	1.00	11.73
ATOM	3061	CE	LYS C	34	-20.485	42.237	-0.693	1.00	11.73
ATOM	3062	NZ	LYS C	34	-20.821	41.872	-2.075	1.00	11.73
ATOM	3063	H	LYS C	34	-15.450	46.067	1.778	1.00	20.00
ATOM	3064	1HZ	LYS C	34	-21.636	41.226	-2.078	1.00	20.00
ATOM	3065	2HZ	LYS C	34	-21.060	42.734	-2.605	1.00	20.00
ATOM	3066	3HZ	LYS C	34	-20.004	41.413	-2.526	1.00	20.00
ATOM	3067	N	LYS C	35	-16.406	42.665	2.640	1.00	6.70
ATOM	3068	CA	LYS C	35	-15.822	41.689	3.557	1.00	6.70

205

ATOM	3069	C	LYS	C	35	-14.321	41.878	3.697	1.00	6.70
ATOM	3070	O	LYS	C	35	-13.521	41.110	3.184	1.00	6.70
ATOM	3071	CB	LYS	C	35	-16.175	40.276	3.087	1.00	6.70
ATOM	3072	CG	LYS	C	35	-17.685	40.034	2.995	1.00	6.70
ATOM	3073	CD	LYS	C	35	-18.011	38.676	2.372	1.00	6.70
ATOM	3074	CE	LYS	C	35	-19.513	38.403	2.282	1.00	6.70
ATOM	3075	NZ	LYS	C	35	-19.727	37.118	1.600	1.00	6.70
ATOM	3076	H	LYS	C	35	-16.468	42.447	1.669	1.00	20.00
ATOM	3077	1HZ	LYS	C	35	-20.743	36.895	1.580	1.00	20.00
ATOM	3078	2HZ	LYS	C	35	-19.362	37.178	0.628	1.00	20.00
ATOM	3079	3HZ	LYS	C	35	-19.217	36.370	2.112	1.00	20.00
ATOM	3080	N	GLY	C	36	-13.989	42.981	4.392	1.00	3.55
ATOM	3081	CA	GLY	C	36	-12.577	43.326	4.576	1.00	3.55
ATOM	3082	C	GLY	C	36	-11.851	43.783	3.317	1.00	3.55
ATOM	3083	O	GLY	C	36	-10.642	43.652	3.185	1.00	3.55
ATOM	3084	H	GLY	C	36	-14.727	43.549	4.767	1.00	20.00
ATOM	3085	N	GLY	C	37	-12.652	44.331	2.388	1.00	4.03
ATOM	3086	CA	GLY	C	37	-12.034	44.710	1.123	1.00	4.03
ATOM	3087	C	GLY	C	37	-12.679	45.921	0.506	1.00	4.03
ATOM	3088	O	GLY	C	37	-13.788	46.300	0.872	1.00	4.03
ATOM	3089	H	GLY	C	37	-13.628	44.459	2.543	1.00	20.00
ATOM	3090	N	LEU	C	38	-11.915	46.516	-0.425	1.00	5.45
ATOM	3091	CA	LEU	C	38	-12.392	47.771	-1.003	1.00	5.45
ATOM	3092	C	LEU	C	38	-13.036	47.562	-2.349	1.00	5.45

206

ATOM	3093	O	LEU C	38	-12.464	46.930	-3.222	1.00	5.45
ATOM	3094	CB	LEU C	38	-11.280	48.813	-1.199	1.00	5.45
ATOM	3095	CG	LEU C	38	-10.282	49.055	-0.062	1.00	5.45
ATOM	3096	CD1	LEU C	38	-9.653	50.439	-0.174	1.00	5.45
ATOM	3097	CD2	LEU C	38	-10.857	48.872	1.331	1.00	5.45
ATOM	3098	H	LEU C	38	-11.052	46.088	-0.705	1.00	20.00
ATOM	3099	N	VAL C	39	-14.234	48.139	-2.483	1.00	2.74
ATOM	3100	CA	VAL C	39	-14.872	48.161	-3.798	1.00	2.74
ATOM	3101	C	VAL C	39	-14.585	49.475	-4.500	1.00	2.74
ATOM	3102	O	VAL C	39	-14.854	50.545	-3.963	1.00	2.74
ATOM	3103	CB	VAL C	39	-16.392	47.973	-3.676	1.00	2.74
ATOM	3104	CG1	VAL C	39	-17.034	47.749	-5.049	1.00	2.74
ATOM	3105	CG2	VAL C	39	-16.763	46.864	-2.691	1.00	2.74
ATOM	3106	H	VAL C	39	-14.628	48.615	-1.697	1.00	20.00
ATOM	3107	N	ILE C	40	-14.035	49.356	-5.717	1.00	15.04
ATOM	3108	CA	ILE C	40	-13.733	50.589	-6.445	1.00	15.04
ATOM	3109	C	ILE C	40	-14.933	51.146	-7.206	1.00	15.04
ATOM	3110	O	ILE C	40	-15.637	50.454	-7.931	1.00	15.04
ATOM	3111	CB	ILE C	40	-12.482	50.404	-7.334	1.00	15.04
ATOM	3112	CG1	ILE C	40	-11.224	50.269	-6.468	1.00	15.04
ATOM	3113	CG2	ILE C	40	-12.258	51.589	-8.277	1.00	15.04
ATOM	3114	CD1	ILE C	40	-10.921	48.875	-5.921	1.00	15.04
ATOM	3115	H	ILE C	40	-13.823	48.444	-6.087	1.00	20.00
ATOM	3116	N	ASN C	41	-15.136	52.457	-6.980	1.00	16.19

207

ATOM	3117	CA	ASN C	41	-16.258	53.161	-7.609	1.00	16.19
ATOM	3118	C	ASN C	41	-16.095	53.432	-9.097	1.00	16.19
ATOM	3119	O	ASN C	41	-17.018	53.256	-9.881	1.00	16.19
ATOM	3120	CB	ASN C	41	-16.510	54.481	-6.867	1.00	16.19
ATOM	3121	CG	ASN C	41	-17.861	55.130	-7.167	1.00	16.19
ATOM	3122	OD1	ASN C	41	-18.713	55.266	-6.306	1.00	16.19
ATOM	3123	ND2	ASN C	41	-18.015	55.628	-8.401	1.00	16.19
ATOM	3124	H	ASN C	41	-14.522	52.913	-6.338	1.00	20.00
ATOM	3125	1HD2	ASN C	41	-17.360	55.540	-9.150	1.00	20.00
ATOM	3126	2HD2	ASN C	41	-18.876	56.096	-8.588	1.00	20.00
ATOM	3127	N	GLU C	42	-14.907	53.944	-9.454	1.00	4.33
ATOM	3128	CA	GLU C	42	-14.787	54.466	-10.814	1.00	4.33
ATOM	3129	C	GLU C	42	-13.534	53.977	-11.493	1.00	4.33
ATOM	3130	O	GLU C	42	-12.595	53.510	-10.865	1.00	4.33
ATOM	3131	CB	GLU C	42	-14.792	55.998	-10.804	1.00	4.33
ATOM	3132	CG	GLU C	42	-16.101	56.666	-11.259	1.00	4.33
ATOM	3133	CD	GLU C	42	-16.092	58.138	-10.857	1.00	4.33
ATOM	3134	OE1	GLU C	42	-15.141	58.844	-11.202	1.00	4.33
ATOM	3135	OE2	GLU C	42	-17.018	58.566	-10.153	1.00	4.33
ATOM	3136	H	GLU C	42	-14.103	53.956	-8.857	1.00	20.00
ATOM	3137	N	THR C	43	-13.547	54.141	-12.818	1.00	2.66
ATOM	3138	CA	THR C	43	-12.307	53.867	-13.530	1.00	2.66
ATOM	3139	C	THR C	43	-11.293	54.986	-13.353	1.00	2.66
ATOM	3140	O	THR C	43	-11.627	56.171	-13.294	1.00	2.66

208

ATOM	3141	CB	THR	C	43	-12.638	53.612	-15.004	1.00	2.66
ATOM	3142	OG1	THR	C	43	-13.743	52.704	-15.085	1.00	2.66
ATOM	3143	CG2	THR	C	43	-11.456	53.083	-15.823	1.00	2.66
ATOM	3144	H	THR	C	43	-14.362	54.449	-13.307	1.00	20.00
ATOM	3145	HG1	THR	C	43	-13.856	52.497	-16.004	1.00	20.00
ATOM	3146	N	GLY	C	44	-10.030	54.561	-13.267	1.00	2.64
ATOM	3147	CA	GLY	C	44	-8.975	55.561	-13.314	1.00	2.64
ATOM	3148	C	GLY	C	44	-7.771	55.114	-12.534	1.00	2.64
ATOM	3149	O	GLY	C	44	-7.686	53.985	-12.070	1.00	2.64
ATOM	3150	H	GLY	C	44	-9.822	53.580	-13.185	1.00	20.00
ATOM	3151	N	LEU	C	45	-6.843	56.067	-12.406	1.00	5.33
ATOM	3152	CA	LEU	C	45	-5.669	55.735	-11.616	1.00	5.33
ATOM	3153	C	LEU	C	45	-5.924	55.899	-10.146	1.00	5.33
ATOM	3154	O	LEU	C	45	-6.508	56.873	-9.692	1.00	5.33
ATOM	3155	CB	LEU	C	45	-4.498	56.590	-12.069	1.00	5.33
ATOM	3156	CG	LEU	C	45	-4.141	56.211	-13.500	1.00	5.33
ATOM	3157	CD1	LEU	C	45	-3.565	57.381	-14.282	1.00	5.33
ATOM	3158	CD2	LEU	C	45	-3.268	54.960	-13.545	1.00	5.33
ATOM	3159	H	LEU	C	45	-6.982	56.997	-12.739	1.00	20.00
ATOM	3160	N	TYR	C	46	-5.461	54.881	-9.431	1.00	3.53
ATOM	3161	CA	TYR	C	46	-5.502	54.984	-7.987	1.00	3.53
ATOM	3162	C	TYR	C	46	-4.104	54.772	-7.471	1.00	3.53
ATOM	3163	O	TYR	C	46	-3.348	53.953	-7.983	1.00	3.53
ATOM	3164	CB	TYR	C	46	-6.466	53.953	-7.388	1.00	3.53

209

ATOM	3165	CG	TYR	C	46	-7.916	54.293	-7.678	1.00	3.53
ATOM	3166	CD1	TYR	C	46	-8.468	54.022	-8.949	1.00	3.53
ATOM	3167	CD2	TYR	C	46	-8.686	54.869	-6.648	1.00	3.53
ATOM	3168	CE1	TYR	C	46	-9.815	54.340	-9.198	1.00	3.53
ATOM	3169	CE2	TYR	C	46	-10.033	55.180	-6.893	1.00	3.53
ATOM	3170	CZ	TYR	C	46	-10.582	54.916	-8.164	1.00	3.53
ATOM	3171	OH	TYR	C	46	-11.908	55.237	-8.393	1.00	3.53
ATOM	3172	H	TYR	C	46	-5.022	54.096	-9.873	1.00	20.00
ATOM	3173	HH	TYR	C	46	-12.277	55.583	-7.594	1.00	20.00
ATOM	3174	N	PHE	C	47	-3.802	55.550	-6.430	1.00	3.38
ATOM	3175	CA	PHE	C	47	-2.638	55.184	-5.645	1.00	3.38
ATOM	3176	C	PHE	C	47	-3.095	54.309	-4.503	1.00	3.38
ATOM	3177	O	PHE	C	47	-3.990	54.649	-3.735	1.00	3.38
ATOM	3178	CB	PHE	C	47	-1.899	56.433	-5.168	1.00	3.38
ATOM	3179	CG	PHE	C	47	-0.578	56.093	-4.512	1.00	3.38
ATOM	3180	CD1	PHE	C	47	0.570	55.933	-5.316	1.00	3.38
ATOM	3181	CD2	PHE	C	47	-0.503	55.958	-3.108	1.00	3.38
ATOM	3182	CE1	PHE	C	47	1.814	55.663	-4.715	1.00	3.38
ATOM	3183	CE2	PHE	C	47	0.740	55.689	-2.502	1.00	3.38
ATOM	3184	CZ	PHE	C	47	1.887	55.553	-3.311	1.00	3.38
ATOM	3185	H	PHE	C	47	-4.462	56.226	-6.100	1.00	20.00
ATOM	3186	N	VAL	C	48	-2.448	53.144	-4.494	1.00	2.79
ATOM	3187	CA	VAL	C	48	-2.731	52.119	-3.504	1.00	2.79
ATOM	3188	C	VAL	C	48	-1.569	52.062	-2.537	1.00	2.79

210

ATOM	3189	O	VAL C	48	-0.440	51.828	-2.948	1.00	2.79
ATOM	3190	CB	VAL C	48	-2.895	50.780	-4.237	1.00	2.79
ATOM	3191	CG1	VAL C	48	-3.237	49.630	-3.289	1.00	2.79
ATOM	3192	CG2	VAL C	48	-3.903	50.902	-5.383	1.00	2.79
ATOM	3193	H	VAL C	48	-1.733	52.986	-5.178	1.00	20.00
ATOM	3194	N	TYR C	49	-1.878	52.291	-1.255	1.00	3.73
ATOM	3195	CA	TYR C	49	-0.801	52.202	-0.273	1.00	3.73
ATOM	3196	C	TYR C	49	-1.226	51.413	0.939	1.00	3.73
ATOM	3197	O	TYR C	49	-2.404	51.338	1.262	1.00	3.73
ATOM	3198	CB	TYR C	49	-0.295	53.593	0.146	1.00	3.73
ATOM	3199	CG	TYR C	49	-1.390	54.417	0.789	1.00	3.73
ATOM	3200	CD1	TYR C	49	-1.607	54.309	2.178	1.00	3.73
ATOM	3201	CD2	TYR C	49	-2.169	55.264	-0.023	1.00	3.73
ATOM	3202	CE1	TYR C	49	-2.648	55.044	2.764	1.00	3.73
ATOM	3203	CE2	TYR C	49	-3.209	55.999	0.564	1.00	3.73
ATOM	3204	CZ	TYR C	49	-3.435	55.878	1.948	1.00	3.73
ATOM	3205	OH	TYR C	49	-4.458	56.599	2.532	1.00	3.73
ATOM	3206	H	TYR C	49	-2.819	52.496	-0.967	1.00	20.00
ATOM	3207	HH	TYR C	49	-5.137	56.775	1.882	1.00	20.00
ATOM	3208	N	SER C	50	-0.215	50.852	1.611	1.00	5.02
ATOM	3209	CA	SER C	50	-0.526	50.156	2.852	1.00	5.02
ATOM	3210	C	SER C	50	0.703	50.043	3.719	1.00	5.02
ATOM	3211	O	SER C	50	1.823	50.001	3.222	1.00	5.02
ATOM	3212	CB	SER C	50	-1.125	48.778	2.553	1.00	5.02

211

ATOM	3213	OG	SER C	50	-1.384	48.081	3.773	1.00	5.02
ATOM	3214	H	SER C	50	0.730	50.917	1.277	1.00	20.00
ATOM	3215	HG	SER C	50	-2.105	47.485	3.620	1.00	20.00
ATOM	3216	N	LYS C	51	0.451	50.004	5.032	1.00	6.04
ATOM	3217	CA	LYS C	51	1.566	49.747	5.928	1.00	6.04
ATOM	3218	C	LYS C	51	1.168	48.864	7.085	1.00	6.04
ATOM	3219	O	LYS C	51	0.081	48.988	7.634	1.00	6.04
ATOM	3220	CB	LYS C	51	2.204	51.046	6.419	1.00	6.04
ATOM	3221	CG	LYS C	51	3.649	50.767	6.806	1.00	6.04
ATOM	3222	CD	LYS C	51	4.515	51.970	7.118	1.00	6.04
ATOM	3223	CE	LYS C	51	5.951	51.473	7.261	1.00	6.04
ATOM	3224	NZ	LYS C	51	6.762	52.551	7.819	1.00	6.04
ATOM	3225	H	LYS C	51	-0.498	50.000	5.359	1.00	20.00
ATOM	3226	1HZ	LYS C	51	7.767	52.303	7.829	1.00	20.00
ATOM	3227	2HZ	LYS C	51	6.618	53.390	7.222	1.00	20.00
ATOM	3228	3HZ	LYS C	51	6.445	52.779	8.779	1.00	20.00
ATOM	3229	N	VAL C	52	2.106	47.962	7.414	1.00	4.38
ATOM	3230	CA	VAL C	52	1.919	47.105	8.580	1.00	4.38
ATOM	3231	C	VAL C	52	3.163	47.030	9.425	1.00	4.38
ATOM	3232	O	VAL C	52	4.288	47.236	8.969	1.00	4.38
ATOM	3233	CB	VAL C	52	1.526	45.684	8.196	1.00	4.38
ATOM	3234	CG1	VAL C	52	0.075	45.610	7.735	1.00	4.38
ATOM	3235	CG2	VAL C	52	2.532	45.109	7.199	1.00	4.38
ATOM	3236	H	VAL C	52	2.955	47.914	6.882	1.00	20.00

212

ATOM	3237	N	TYR	C	53	2.885	46.722	10.698	1.00	6.58
ATOM	3238	CA	TYR	C	53	3.982	46.563	11.640	1.00	6.58
ATOM	3239	C	TYR	C	53	3.874	45.285	12.404	1.00	6.58
ATOM	3240	O	TYR	C	53	2.802	44.814	12.771	1.00	6.58
ATOM	3241	CB	TYR	C	53	4.053	47.702	12.650	1.00	6.58
ATOM	3242	CG	TYR	C	53	4.540	48.956	11.979	1.00	6.58
ATOM	3243	CD1	TYR	C	53	5.754	49.515	12.410	1.00	6.58
ATOM	3244	CD2	TYR	C	53	3.772	49.528	10.946	1.00	6.58
ATOM	3245	CE1	TYR	C	53	6.205	50.675	11.774	1.00	6.58
ATOM	3246	CE2	TYR	C	53	4.222	50.682	10.313	1.00	6.58
ATOM	3247	CZ	TYR	C	53	5.430	51.241	10.747	1.00	6.58
ATOM	3248	OH	TYR	C	53	5.846	52.408	10.152	1.00	6.58
ATOM	3249	H	TYR	C	53	1.934	46.638	11.003	1.00	20.00
ATOM	3250	HH	TYR	C	53	5.227	53.067	10.477	1.00	20.00
ATOM	3251	N	PHE	C	54	5.075	44.765	12.622	1.00	6.05
ATOM	3252	CA	PHE	C	54	5.170	43.485	13.288	1.00	6.05
ATOM	3253	C	PHE	C	54	6.023	43.652	14.513	1.00	6.05
ATOM	3254	O	PHE	C	54	7.011	44.378	14.484	1.00	6.05
ATOM	3255	CB	PHE	C	54	5.816	42.470	12.343	1.00	6.05
ATOM	3256	CG	PHE	C	54	5.174	42.482	10.971	1.00	6.05
ATOM	3257	CD1	PHE	C	54	5.975	42.770	9.844	1.00	6.05
ATOM	3258	CD2	PHE	C	54	3.800	42.190	10.829	1.00	6.05
ATOM	3259	CE1	PHE	C	54	5.413	42.696	8.555	1.00	6.05
ATOM	3260	CE2	PHE	C	54	3.236	42.120	9.543	1.00	6.05

213

ATOM	3261	CZ	PHE C	54	4.057	42.337	8.418	1.00	6.05
ATOM	3262	H	PHE C	54	5.907	45.228	12.310	1.00	20.00
ATOM	3263	N	ARG C	55	5.622	42.952	15.570	1.00	19.70
ATOM	3264	CA	ARG C	55	6.572	42.757	16.651	1.00	19.70
ATOM	3265	C	ARG C	55	6.573	41.317	17.086	1.00	19.70
ATOM	3266	O	ARG C	55	5.775	40.502	16.642	1.00	19.70
ATOM	3267	CB	ARG C	55	6.247	43.628	17.856	1.00	19.70
ATOM	3268	CG	ARG C	55	7.422	44.314	18.542	1.00	19.70
ATOM	3269	CD	ARG C	55	6.974	44.923	19.852	1.00	19.70
ATOM	3270	NE	ARG C	55	6.518	43.926	20.818	1.00	19.70
ATOM	3271	CZ	ARG C	55	5.435	44.370	21.486	1.00	19.70
ATOM	3272	NH1	ARG C	55	5.476	44.387	22.819	1.00	19.70
ATOM	3273	NH2	ARG C	55	4.366	44.819	20.807	1.00	19.70
ATOM	3274	H	ARG C	55	4.731	42.491	15.582	1.00	20.00
ATOM	3275	HE	ARG C	55	7.217	43.332	21.219	1.00	20.00
ATOM	3276	1HH1	ARG C	55	4.720	44.761	23.357	1.00	20.00
ATOM	3277	2HH1	ARG C	55	6.280	44.044	23.311	1.00	20.00
ATOM	3278	1HH2	ARG C	55	3.562	45.210	21.263	1.00	20.00
ATOM	3279	2HH2	ARG C	55	4.349	44.751	19.798	1.00	20.00
ATOM	3280	N	GLY C	56	7.479	41.063	18.026	1.00	3.53
ATOM	3281	CA	GLY C	56	7.387	39.825	18.773	1.00	3.53
ATOM	3282	C	GLY C	56	8.374	39.905	19.899	1.00	3.53
ATOM	3283	O	GLY C	56	9.263	40.752	19.911	1.00	3.53
ATOM	3284	H	GLY C	56	8.224	41.708	18.207	1.00	20.00

214

ATOM	3285	N	GLN C	57	8.161	38.991	20.841	1.00	16.13
ATOM	3286	CA	GLN C	57	9.200	38.805	21.831	1.00	16.13
ATOM	3287	C	GLN C	57	9.825	37.456	21.568	1.00	16.13
ATOM	3288	O	GLN C	57	9.117	36.520	21.210	1.00	16.13
ATOM	3289	CB	GLN C	57	8.567	38.938	23.211	1.00	16.13
ATOM	3290	CG	GLN C	57	9.600	39.118	24.315	1.00	16.13
ATOM	3291	CD	GLN C	57	8.893	39.628	25.547	1.00	16.13
ATOM	3292	OE1	GLN C	57	7.925	39.070	26.040	1.00	16.13
ATOM	3293	NE2	GLN C	57	9.418	40.761	26.016	1.00	16.13
ATOM	3294	H	GLN C	57	7.420	38.322	20.786	1.00	20.00
ATOM	3295	1HE2	GLN C	57	10.181	41.219	25.564	1.00	20.00
ATOM	3296	2HE2	GLN C	57	8.999	41.118	26.849	1.00	20.00
ATOM	3297	N	SER C	58	11.166	37.423	21.705	1.00	30.56
ATOM	3298	CA	SER C	58	11.908	36.219	21.328	1.00	30.56
ATOM	3299	C	SER C	58	11.762	35.901	19.850	1.00	30.56
ATOM	3300	O	SER C	58	11.079	36.601	19.104	1.00	30.56
ATOM	3301	CB	SER C	58	11.538	35.026	22.221	1.00	30.56
ATOM	3302	OG	SER C	58	11.501	35.453	23.588	1.00	30.56
ATOM	3303	H	SER C	58	11.683	38.246	21.931	1.00	20.00
ATOM	3304	HG	SER C	58	11.062	34.765	24.069	1.00	20.00
ATOM	3305	N	CYS C	59	12.462	34.836	19.435	1.00	24.24
ATOM	3306	CA	CYS C	59	12.501	34.696	17.990	1.00	24.24
ATOM	3307	C	CYS C	59	12.570	33.269	17.515	1.00	24.24
ATOM	3308	O	CYS C	59	13.336	32.450	18.008	1.00	24.24

215

ATOM	3309	CB	CYS	C	59	13.659	35.496	17.418	1.00	24.24
ATOM	3310	SG	CYS	C	59	14.016	37.043	18.301	1.00	24.24
ATOM	3311	H	CYS	C	59	13.019	34.245	20.017	1.00	20.00
ATOM	3312	N	ASN	C	60	11.707	33.035	16.519	1.00	8.07
ATOM	3313	CA	ASN	C	60	11.551	31.704	15.937	1.00	8.07
ATOM	3314	C	ASN	C	60	11.572	31.893	14.433	1.00	8.07
ATOM	3315	O	ASN	C	60	11.625	33.026	13.966	1.00	8.07
ATOM	3316	CB	ASN	C	60	10.214	31.075	16.357	1.00	8.07
ATOM	3317	CG	ASN	C	60	10.146	30.760	17.845	1.00	8.07
ATOM	3318	OD1	ASN	C	60	10.511	31.536	18.717	1.00	8.07
ATOM	3319	ND2	ASN	C	60	9.610	29.563	18.106	1.00	8.07
ATOM	3320	H	ASN	C	60	11.195	33.797	16.126	1.00	20.00
ATOM	3321	1HD2	ASN	C	60	9.294	28.953	17.382	1.00	20.00
ATOM	3322	2HD2	ASN	C	60	9.532	29.302	19.066	1.00	20.00
ATOM	3323	N	ASN	C	61	11.514	30.780	13.682	1.00	15.42
ATOM	3324	CA	ASN	C	61	11.545	31.001	12.234	1.00	15.42
ATOM	3325	C	ASN	C	61	10.163	31.214	11.638	1.00	15.42
ATOM	3326	O	ASN	C	61	9.386	30.282	11.485	1.00	15.42
ATOM	3327	CB	ASN	C	61	12.265	29.860	11.501	1.00	15.42
ATOM	3328	CG	ASN	C	61	13.704	29.717	11.967	1.00	15.42
ATOM	3329	OD1	ASN	C	61	14.510	30.636	11.888	1.00	15.42
ATOM	3330	ND2	ASN	C	61	14.013	28.504	12.436	1.00	15.42
ATOM	3331	H	ASN	C	61	11.388	29.854	14.049	1.00	20.00
ATOM	3332	1HD2	ASN	C	61	13.314	27.781	12.549	1.00	20.00

216

ATOM	3333	2HD2	ASN	C	61	14.937	28.289	12.741	1.00	20.00
ATOM	3334	N	LEU	C	62	9.893	32.490	11.299	1.00	19.58
ATOM	3335	CA	LEU	C	62	8.602	32.835	10.690	1.00	19.58
ATOM	3336	C	LEU	C	62	8.741	33.958	9.677	1.00	19.58
ATOM	3337	O	LEU	C	62	9.193	35.050	9.995	1.00	19.58
ATOM	3338	CB	LEU	C	62	7.570	33.260	11.744	1.00	19.58
ATOM	3339	CG	LEU	C	62	6.938	32.121	12.549	1.00	19.58
ATOM	3340	CD1	LEU	C	62	6.093	32.657	13.704	1.00	19.58
ATOM	3341	CD2	LEU	C	62	6.140	31.158	11.664	1.00	19.58
ATOM	3342	H	LEU	C	62	10.560	33.207	11.502	1.00	20.00
ATOM	3343	N	PRO	C	63	8.351	33.655	8.417	1.00	9.44
ATOM	3344	CA	PRO	C	63	8.377	34.686	7.373	1.00	9.44
ATOM	3345	C	PRO	C	63	7.154	35.586	7.454	1.00	9.44
ATOM	3346	O	PRO	C	63	6.041	35.142	7.686	1.00	9.44
ATOM	3347	CB	PRO	C	63	8.373	33.832	6.108	1.00	9.44
ATOM	3348	CG	PRO	C	63	7.481	32.650	6.483	1.00	9.44
ATOM	3349	CD	PRO	C	63	7.877	32.365	7.927	1.00	9.44
ATOM	3350	N	LEU	C	64	7.405	36.879	7.242	1.00	5.10
ATOM	3351	CA	LEU	C	64	6.257	37.775	7.346	1.00	5.10
ATOM	3352	C	LEU	C	64	5.886	38.278	5.969	1.00	5.10
ATOM	3353	O	LEU	C	64	6.764	38.658	5.202	1.00	5.10
ATOM	3354	CB	LEU	C	64	6.582	38.963	8.261	1.00	5.10
ATOM	3355	CG	LEU	C	64	7.669	38.718	9.324	1.00	5.10
ATOM	3356	CD1	LEU	C	64	8.140	40.030	9.940	1.00	5.10

217

ATOM	3357	CD2	LEU	C	64	7.298	37.688	10.392	1.00	5.10
ATOM	3358	H	LEU	C	64	8.319	37.228	7.026	1.00	20.00
ATOM	3359	N	SER	C	65	4.586	38.273	5.666	1.00	3.51
ATOM	3360	CA	SER	C	65	4.250	38.805	4.354	1.00	3.51
ATOM	3361	C	SER	C	65	3.172	39.859	4.405	1.00	3.51
ATOM	3362	O	SER	C	65	2.328	39.873	5.292	1.00	3.51
ATOM	3363	CB	SER	C	65	3.902	37.678	3.377	1.00	3.51
ATOM	3364	OG	SER	C	65	2.619	37.124	3.681	1.00	3.51
ATOM	3365	H	SER	C	65	3.881	37.873	6.257	1.00	20.00
ATOM	3366	HG	SER	C	65	2.613	36.234	3.355	1.00	20.00
ATOM	3367	N	HIS	C	66	3.253	40.745	3.405	1.00	11.85
ATOM	3368	CA	HIS	C	66	2.241	41.783	3.293	1.00	11.85
ATOM	3369	C	HIS	C	66	1.873	42.036	1.853	1.00	11.85
ATOM	3370	O	HIS	C	66	2.665	42.562	1.079	1.00	11.85
ATOM	3371	CB	HIS	C	66	2.741	43.071	3.924	1.00	11.85
ATOM	3372	CG	HIS	C	66	1.617	44.067	3.872	1.00	11.85
ATOM	3373	ND1	HIS	C	66	1.564	45.081	2.998	1.00	11.85
ATOM	3374	CD2	HIS	C	66	0.485	44.099	4.680	1.00	11.85
ATOM	3375	CE1	HIS	C	66	0.416	45.764	3.256	1.00	11.85
ATOM	3376	NE2	HIS	C	66	-0.247	45.162	4.290	1.00	11.85
ATOM	3377	H	HIS	C	66	4.033	40.708	2.779	1.00	20.00
ATOM	3378	HD1	HIS	C	66	2.184	45.259	2.266	1.00	20.00
ATOM	3379	N	LYS	C	67	0.651	41.623	1.518	1.00	4.98
ATOM	3380	CA	LYS	C	67	0.363	41.645	0.093	1.00	4.98

218

ATOM	3381	C	LYS C	67	-0.988	42.273	-0.208	1.00	4.98
ATOM	3382	O	LYS C	67	-1.971	42.048	0.490	1.00	4.98
ATOM	3383	CB	LYS C	67	0.482	40.216	-0.443	1.00	4.98
ATOM	3384	CG	LYS C	67	1.767	39.429	-0.119	1.00	4.98
ATOM	3385	CD	LYS C	67	1.594	37.922	-0.344	1.00	4.98
ATOM	3386	CE	LYS C	67	2.815	37.009	-0.253	1.00	4.98
ATOM	3387	NZ	LYS C	67	2.939	36.229	-1.501	1.00	4.98
ATOM	3388	H	LYS C	67	-0.009	41.255	2.182	1.00	20.00
ATOM	3389	1HZ	LYS C	67	3.886	35.825	-1.586	1.00	20.00
ATOM	3390	2HZ	LYS C	67	2.213	35.493	-1.635	1.00	20.00
ATOM	3391	3HZ	LYS C	67	2.868	36.897	-2.300	1.00	20.00
ATOM	3392	N	VAL C	68	-0.975	43.094	-1.269	1.00	3.61
ATOM	3393	CA	VAL C	68	-2.210	43.689	-1.772	1.00	3.61
ATOM	3394	C	VAL C	68	-2.621	42.989	-3.048	1.00	3.61
ATOM	3395	O	VAL C	68	-1.832	42.861	-3.981	1.00	3.61
ATOM	3396	CB	VAL C	68	-2.021	45.189	-2.044	1.00	3.61
ATOM	3397	CG1	VAL C	68	-3.322	45.864	-2.501	1.00	3.61
ATOM	3398	CG2	VAL C	68	-1.395	45.894	-0.838	1.00	3.61
ATOM	3399	H	VAL C	68	-0.127	43.195	-1.787	1.00	20.00
ATOM	3400	N	TYR C	69	-3.883	42.554	-3.043	1.00	4.98
ATOM	3401	CA	TYR C	69	-4.378	41.828	-4.200	1.00	4.98
ATOM	3402	C	TYR C	69	-5.590	42.489	-4.806	1.00	4.98
ATOM	3403	O	TYR C	69	-6.297	43.255	-4.159	1.00	4.98
ATOM	3404	CB	TYR C	69	-4.730	40.394	-3.819	1.00	4.98

219

ATOM	3405	CG	TYR	C	69	-3.641	39.788	-2.979	1.00	4.98
ATOM	3406	CD1	TYR	C	69	-2.565	39.154	-3.617	1.00	4.98
ATOM	3407	CD2	TYR	C	69	-3.753	39.850	-1.580	1.00	4.98
ATOM	3408	CE1	TYR	C	69	-1.664	38.427	-2.831	1.00	4.98
ATOM	3409	CE2	TYR	C	69	-2.867	39.110	-0.790	1.00	4.98
ATOM	3410	CZ	TYR	C	69	-1.896	38.336	-1.448	1.00	4.98
ATOM	3411	OH	TYR	C	69	-1.164	37.436	-0.713	1.00	4.98
ATOM	3412	H	TYR	C	69	-4.476	42.714	-2.251	1.00	20.00
ATOM	3413	HH	TYR	C	69	-1.483	37.470	0.176	1.00	20.00
ATOM	3414	N	MET	C	70	-5.799	42.145	-6.080	1.00	14.09
ATOM	3415	CA	MET	C	70	-7.000	42.649	-6.734	1.00	14.09
ATOM	3416	C	MET	C	70	-7.850	41.544	-7.309	1.00	14.09
ATOM	3417	O	MET	C	70	-7.422	40.761	-8.147	1.00	14.09
ATOM	3418	CB	MET	C	70	-6.664	43.692	-7.807	1.00	14.09
ATOM	3419	CG	MET	C	70	-5.727	43.206	-8.908	1.00	14.09
ATOM	3420	SD	MET	C	70	-5.286	44.450	-10.124	1.00	14.09
ATOM	3421	CE	MET	C	70	-6.932	44.872	-10.703	1.00	14.09
ATOM	3422	H	MET	C	70	-5.168	41.501	-6.519	1.00	20.00
ATOM	3423	N	ARG	C	71	-9.097	41.534	-6.839	1.00	7.41
ATOM	3424	CA	ARG	C	71	-10.059	40.714	-7.557	1.00	7.41
ATOM	3425	C	ARG	C	71	-10.825	41.567	-8.541	1.00	7.41
ATOM	3426	O	ARG	C	71	-11.781	42.256	-8.194	1.00	7.41
ATOM	3427	CB	ARG	C	71	-11.005	39.999	-6.599	1.00	7.41
ATOM	3428	CG	ARG	C	71	-11.847	38.974	-7.358	1.00	7.41

220

ATOM	3429	CD	ARG C	71	-12.761	38.162	-6.451	1.00	7.41
ATOM	3430	NE	ARG C	71	-13.474	37.162	-7.242	1.00	7.41
ATOM	3431	CZ	ARG C	71	-14.237	36.227	-6.646	1.00	7.41
ATOM	3432	NH1	ARG C	71	-14.334	36.183	-5.317	1.00	7.41
ATOM	3433	NH2	ARG C	71	-14.891	35.348	-7.400	1.00	7.41
ATOM	3434	H	ARG C	71	-9.365	42.213	-6.154	1.00	20.00
ATOM	3435	HE	ARG C	71	-13.335	37.194	-8.233	1.00	20.00
ATOM	3436	1HH1	ARG C	71	-14.902	35.511	-4.846	1.00	20.00
ATOM	3437	2HH1	ARG C	71	-13.810	36.837	-4.769	1.00	20.00
ATOM	3438	1HH2	ARG C	71	-15.482	34.647	-7.002	1.00	20.00
ATOM	3439	2HH2	ARG C	71	-14.790	35.378	-8.395	1.00	20.00
ATOM	3440	N	ASN C	72	-10.325	41.510	-9.784	1.00	8.42
ATOM	3441	CA	ASN C	72	-10.929	42.380	-10.789	1.00	8.42
ATOM	3442	C	ASN C	72	-12.207	41.812	-11.386	1.00	8.42
ATOM	3443	O	ASN C	72	-12.456	40.616	-11.342	1.00	8.42
ATOM	3444	CB	ASN C	72	-9.882	42.767	-11.844	1.00	8.42
ATOM	3445	CG	ASN C	72	-10.343	43.970	-12.652	1.00	8.42
ATOM	3446	OD1	ASN C	72	-10.878	43.836	-13.744	1.00	8.42
ATOM	3447	ND2	ASN C	72	-10.137	45.157	-12.071	1.00	8.42
ATOM	3448	H	ASN C	72	-9.622	40.825	-9.988	1.00	20.00
ATOM	3449	1HD2	ASN C	72	-9.766	45.276	-11.141	1.00	20.00
ATOM	3450	2HD2	ASN C	72	-10.392	46.004	-12.532	1.00	20.00
ATOM	3451	N	SER C	73	-13.017	42.718	-11.959	1.00	5.16
ATOM	3452	CA	SER C	73	-14.205	42.232	-12.657	1.00	5.16

221

ATOM	3453	C	SER C	73	-13.882	41.409	-13.897	1.00	5.16
ATOM	3454	O	SER C	73	-14.517	40.412	-14.211	1.00	5.16
ATOM	3455	CB	SER C	73	-15.079	43.432	-13.011	1.00	5.16
ATOM	3456	OG	SER C	73	-14.258	44.440	-13.616	1.00	5.16
ATOM	3457	H	SER C	73	-12.794	43.692	-12.031	1.00	20.00
ATOM	3458	HG	SER C	73	-14.840	45.151	-13.860	1.00	20.00
ATOM	3459	N	LYS C	74	-12.832	41.886	-14.586	1.00	5.76
ATOM	3460	CA	LYS C	74	-12.403	41.214	-15.812	1.00	5.76
ATOM	3461	C	LYS C	74	-11.907	39.791	-15.607	1.00	5.76
ATOM	3462	O	LYS C	74	-12.165	38.901	-16.406	1.00	5.76
ATOM	3463	CB	LYS C	74	-11.330	42.049	-16.513	1.00	5.76
ATOM	3464	CG	LYS C	74	-11.792	43.465	-16.874	1.00	5.76
ATOM	3465	CD	LYS C	74	-10.635	44.332	-17.377	1.00	5.76
ATOM	3466	CE	LYS C	74	-11.038	45.774	-17.696	1.00	5.76
ATOM	3467	NZ	LYS C	74	-9.843	46.532	-18.098	1.00	5.76
ATOM	3468	H	LYS C	74	-12.417	42.746	-14.275	1.00	20.00
ATOM	3469	1HZ	LYS C	74	-10.120	47.489	-18.394	1.00	20.00
ATOM	3470	2HZ	LYS C	74	-9.183	46.597	-17.296	1.00	20.00
ATOM	3471	3HZ	LYS C	74	-9.372	46.050	-18.890	1.00	20.00
ATOM	3472	N	TYR C	75	-11.171	39.617	-14.495	1.00	6.72
ATOM	3473	CA	TYR C	75	-10.638	38.280	-14.249	1.00	6.72
ATOM	3474	C	TYR C	75	-11.066	37.699	-12.920	1.00	6.72
ATOM	3475	O	TYR C	75	-10.772	38.246	-11.869	1.00	6.72
ATOM	3476	CB	TYR C	75	-9.105	38.308	-14.319	1.00	6.72

222

ATOM	3477	CG	TYR C	75	-8.440	36.943	-14.287	1.00	6.72
ATOM	3478	CD1	TYR C	75	-8.963	35.858	-15.024	1.00	6.72
ATOM	3479	CD2	TYR C	75	-7.267	36.814	-13.518	1.00	6.72
ATOM	3480	CE1	TYR C	75	-8.306	34.617	-14.970	1.00	6.72
ATOM	3481	CE2	TYR C	75	-6.593	35.582	-13.488	1.00	6.72
ATOM	3482	CZ	TYR C	75	-7.124	34.492	-14.207	1.00	6.72
ATOM	3483	OH	TYR C	75	-6.482	33.265	-14.174	1.00	6.72
ATOM	3484	H	TYR C	75	-10.987	40.361	-13.852	1.00	20.00
ATOM	3485	HH	TYR C	75	-5.693	33.285	-13.631	1.00	20.00
ATOM	3486	N	PRO C	76	-11.714	36.515	-13.012	1.00	6.84
ATOM	3487	CA	PRO C	76	-12.025	35.690	-11.833	1.00	6.84
ATOM	3488	C	PRO C	76	-11.014	35.468	-10.696	1.00	6.84
ATOM	3489	O	PRO C	76	-11.428	35.007	-9.640	1.00	6.84
ATOM	3490	CB	PRO C	76	-12.531	34.374	-12.448	1.00	6.84
ATOM	3491	CG	PRO C	76	-12.231	34.433	-13.948	1.00	6.84
ATOM	3492	CD	PRO C	76	-12.214	35.922	-14.250	1.00	6.84
ATOM	3493	N	GLN C	77	-9.716	35.758	-10.921	1.00	4.75
ATOM	3494	CA	GLN C	77	-8.765	35.501	-9.840	1.00	4.75
ATOM	3495	C	GLN C	77	-8.246	36.758	-9.189	1.00	4.75
ATOM	3496	O	GLN C	77	-8.371	37.866	-9.699	1.00	4.75
ATOM	3497	CB	GLN C	77	-7.552	34.724	-10.328	1.00	4.75
ATOM	3498	CG	GLN C	77	-7.832	33.291	-10.761	1.00	4.75
ATOM	3499	CD	GLN C	77	-6.554	32.722	-11.343	1.00	4.75
ATOM	3500	OE1	GLN C	77	-5.532	33.383	-11.471	1.00	4.75

223

ATOM	3501	NE2	GLN	C	77	-6.653	31.456	-11.751	1.00	4.75
ATOM	3502	H	GLN	C	77	-9.415	36.320	-11.686	1.00	20.00
ATOM	3503	1HE2	GLN	C	77	-7.507	30.941	-11.721	1.00	20.00
ATOM	3504	2HE2	GLN	C	77	-5.814	31.054	-12.113	1.00	20.00
ATOM	3505	N	ASP	C	78	-7.604	36.490	-8.049	1.00	4.94
ATOM	3506	CA	ASP	C	78	-6.988	37.584	-7.322	1.00	4.94
ATOM	3507	C	ASP	C	78	-5.543	37.751	-7.745	1.00	4.94
ATOM	3508	O	ASP	C	78	-4.675	36.920	-7.507	1.00	4.94
ATOM	3509	CB	ASP	C	78	-7.137	37.369	-5.809	1.00	4.94
ATOM	3510	CG	ASP	C	78	-8.590	37.333	-5.326	1.00	4.94
ATOM	3511	OD1	ASP	C	78	-9.492	36.990	-6.093	1.00	4.94
ATOM	3512	OD2	ASP	C	78	-8.822	37.650	-4.160	1.00	4.94
ATOM	3513	H	ASP	C	78	-7.663	35.592	-7.618	1.00	20.00
ATOM	3514	N	LEU	C	79	-5.336	38.879	-8.431	1.00	4.95
ATOM	3515	CA	LEU	C	79	-3.977	39.208	-8.865	1.00	4.95
ATOM	3516	C	LEU	C	79	-3.188	39.759	-7.698	1.00	4.95
ATOM	3517	O	LEU	C	79	-3.760	40.270	-6.747	1.00	4.95
ATOM	3518	CB	LEU	C	79	-3.930	40.309	-9.933	1.00	4.95
ATOM	3519	CG	LEU	C	79	-4.627	40.199	-11.297	1.00	4.95
ATOM	3520	CD1	LEU	C	79	-6.160	40.174	-11.253	1.00	4.95
ATOM	3521	CD2	LEU	C	79	-4.160	41.367	-12.169	1.00	4.95
ATOM	3522	H	LEU	C	79	-6.111	39.509	-8.505	1.00	20.00
ATOM	3523	N	VAL	C	80	-1.858	39.696	-7.827	1.00	4.14
ATOM	3524	CA	VAL	C	80	-1.108	40.425	-6.814	1.00	4.14

224

ATOM	3525	C	VAL C	80	-0.562	41.739	-7.329	1.00	4.14
ATOM	3526	O	VAL C	80	0.236	41.816	-8.259	1.00	4.14
ATOM	3527	CB	VAL C	80	0.009	39.588	-6.196	1.00	4.14
ATOM	3528	CG1	VAL C	80	0.437	40.220	-4.868	1.00	4.14
ATOM	3529	CG2	VAL C	80	-0.375	38.110	-6.068	1.00	4.14
ATOM	3530	H	VAL C	80	-1.406	39.260	-8.604	1.00	20.00
ATOM	3531	N	MET C	81	-1.062	42.786	-6.659	1.00	4.15
ATOM	3532	CA	MET C	81	-0.591	44.126	-6.993	1.00	4.15
ATOM	3533	C	MET C	81	0.776	44.387	-6.400	1.00	4.15
ATOM	3534	O	MET C	81	1.723	44.782	-7.067	1.00	4.15
ATOM	3535	CB	MET C	81	-1.591	45.171	-6.492	1.00	4.15
ATOM	3536	CG	MET C	81	-3.003	44.888	-6.998	1.00	4.15
ATOM	3537	SD	MET C	81	-4.263	45.898	-6.212	1.00	4.15
ATOM	3538	CE	MET C	81	-3.831	47.468	-6.958	1.00	4.15
ATOM	3539	H	MET C	81	-1.634	42.611	-5.854	1.00	20.00
ATOM	3540	N	MET C	82	0.823	44.151	-5.078	1.00	5.02
ATOM	3541	CA	MET C	82	2.053	44.479	-4.364	1.00	5.02
ATOM	3542	C	MET C	82	2.351	43.463	-3.289	1.00	5.02
ATOM	3543	O	MET C	82	1.456	42.968	-2.622	1.00	5.02
ATOM	3544	CB	MET C	82	1.951	45.865	-3.728	1.00	5.02
ATOM	3545	CG	MET C	82	1.957	47.031	-4.716	1.00	5.02
ATOM	3546	SD	MET C	82	1.820	48.615	-3.889	1.00	5.02
ATOM	3547	CE	MET C	82	0.217	48.358	-3.121	1.00	5.02
ATOM	3548	H	MET C	82	0.031	43.765	-4.595	1.00	20.00

225

ATOM	3549	N	GLU	C	83	3.650	43.181	-3.141	1.00	4.99
ATOM	3550	CA	GLU	C	83	4.031	42.168	-2.159	1.00	4.99
ATOM	3551	C	GLU	C	83	5.134	42.647	-1.289	1.00	4.99
ATOM	3552	O	GLU	C	83	6.027	43.296	-1.805	1.00	4.99
ATOM	3553	CB	GLU	C	83	4.703	41.001	-2.815	1.00	4.99
ATOM	3554	CG	GLU	C	83	3.789	40.181	-3.667	1.00	4.99
ATOM	3555	CD	GLU	C	83	3.711	38.793	-3.086	1.00	4.99
ATOM	3556	OE1	GLU	C	83	4.676	38.279	-2.501	1.00	4.99
ATOM	3557	OE2	GLU	C	83	2.651	38.212	-3.228	1.00	4.99
ATOM	3558	H	GLU	C	83	4.345	43.600	-3.724	1.00	20.00
ATOM	3559	N	GLY	C	84	5.078	42.229	-0.019	1.00	3.83
ATOM	3560	CA	GLY	C	84	6.184	42.410	0.910	1.00	3.83
ATOM	3561	C	GLY	C	84	6.587	41.123	1.597	1.00	3.83
ATOM	3562	O	GLY	C	84	5.792	40.508	2.288	1.00	3.83
ATOM	3563	H	GLY	C	84	4.220	41.820	0.297	1.00	20.00
ATOM	3564	N	LYS	C	85	7.858	40.740	1.393	1.00	5.40
ATOM	3565	CA	LYS	C	85	8.357	39.626	2.195	1.00	5.40
ATOM	3566	C	LYS	C	85	9.449	40.074	3.121	1.00	5.40
ATOM	3567	O	LYS	C	85	10.467	40.608	2.700	1.00	5.40
ATOM	3568	CB	LYS	C	85	8.934	38.514	1.341	1.00	5.40
ATOM	3569	CG	LYS	C	85	7.920	37.952	0.376	1.00	5.40
ATOM	3570	CD	LYS	C	85	8.615	36.928	-0.467	1.00	5.40
ATOM	3571	CE	LYS	C	85	7.652	36.380	-1.469	1.00	5.40
ATOM	3572	NZ	LYS	C	85	8.517	35.490	-2.219	1.00	5.40

226

ATOM	3573	H	LYS C	85	8.480	41.241	0.795	1.00	20.00
ATOM	3574	1HZ	LYS C	85	7.931	34.961	-2.879	1.00	20.00
ATOM	3575	2HZ	LYS C	85	9.259	35.921	-2.806	1.00	20.00
ATOM	3576	3HZ	LYS C	85	8.871	34.631	-1.757	1.00	20.00
ATOM	3577	N	MET C	86	9.199	39.818	4.401	1.00	17.02
ATOM	3578	CA	MET C	86	10.273	40.042	5.350	1.00	17.02
ATOM	3579	C	MET C	86	10.556	38.784	6.131	1.00	17.02
ATOM	3580	O	MET C	86	9.828	38.420	7.043	1.00	17.02
ATOM	3581	CB	MET C	86	9.943	41.205	6.293	1.00	17.02
ATOM	3582	CG	MET C	86	9.833	42.554	5.576	1.00	17.02
ATOM	3583	SD	MET C	86	11.365	43.050	4.767	1.00	17.02
ATOM	3584	CE	MET C	86	12.309	43.466	6.239	1.00	17.02
ATOM	3585	H	MET C	86	8.321	39.425	4.683	1.00	20.00
ATOM	3586	N	MET C	87	11.689	38.147	5.793	1.00	29.14
ATOM	3587	CA	MET C	87	12.120	37.112	6.742	1.00	29.14
ATOM	3588	C	MET C	87	13.033	37.646	7.816	1.00	29.14
ATOM	3589	O	MET C	87	14.037	37.078	8.225	1.00	29.14
ATOM	3590	CB	MET C	87	12.808	35.921	6.104	1.00	29.14
ATOM	3591	CG	MET C	87	12.438	34.692	6.925	1.00	29.14
ATOM	3592	SD	MET C	87	13.617	33.359	6.749	1.00	29.14
ATOM	3593	CE	MET C	87	12.836	32.217	7.895	1.00	29.14
ATOM	3594	H	MET C	87	12.251	38.496	5.044	1.00	20.00
ATOM	3595	N	SER C	88	12.642	38.836	8.234	1.00	17.75
ATOM	3596	CA	SER C	88	13.519	39.539	9.131	1.00	17.75

227

ATOM	3597	C	SER C	88	12.987	39.503	10.535	1.00	17.75
ATOM	3598	O	SER C	88	12.814	40.509	11.205	1.00	17.75
ATOM	3599	CB	SER C	88	13.644	40.935	8.587	1.00	17.75
ATOM	3600	OG	SER C	88	14.562	41.686	9.373	1.00	17.75
ATOM	3601	H	SER C	88	11.756	39.209	7.971	1.00	20.00
ATOM	3602	HG	SER C	88	14.024	42.406	9.661	1.00	20.00
ATOM	3603	N	TYR C	89	12.744	38.270	10.966	1.00	19.14
ATOM	3604	CA	TYR C	89	12.590	38.127	12.407	1.00	19.14
ATOM	3605	C	TYR C	89	13.964	38.248	13.072	1.00	19.14
ATOM	3606	O	TYR C	89	14.897	38.805	12.500	1.00	19.14
ATOM	3607	CB	TYR C	89	11.820	36.830	12.713	1.00	19.14
ATOM	3608	CG	TYR C	89	12.502	35.656	12.058	1.00	19.14
ATOM	3609	CD1	TYR C	89	12.084	35.257	10.779	1.00	19.14
ATOM	3610	CD2	TYR C	89	13.554	35.014	12.738	1.00	19.14
ATOM	3611	CE1	TYR C	89	12.788	34.229	10.159	1.00	19.14
ATOM	3612	CE2	TYR C	89	14.256	33.980	12.106	1.00	19.14
ATOM	3613	CZ	TYR C	89	13.872	33.612	10.810	1.00	19.14
ATOM	3614	OH	TYR C	89	14.581	32.623	10.167	1.00	19.14
ATOM	3615	H	TYR C	89	12.930	37.496	10.361	1.00	20.00
ATOM	3616	HH	TYR C	89	14.838	31.971	10.814	1.00	20.00
ATOM	3617	N	CYS C	90	14.075	37.727	14.294	1.00	32.37
ATOM	3618	CA	CYS C	90	15.400	37.814	14.906	1.00	32.37
ATOM	3619	C	CYS C	90	15.975	36.457	15.265	1.00	32.37
ATOM	3620	O	CYS C	90	15.443	35.420	14.896	1.00	32.37

228

ATOM	3621	CB	CYS	C	90	15.325	38.758	16.104	1.00	32.37
ATOM	3622	SG	CYS	C	90	13.763	38.558	16.976	1.00	32.37
ATOM	3623	H	CYS	C	90	13.312	37.291	14.773	1.00	20.00
ATOM	3624	N	THR	C	91	17.078	36.507	16.014	1.00	22.92
ATOM	3625	CA	THR	C	91	17.631	35.291	16.602	1.00	22.92
ATOM	3626	C	THR	C	91	17.453	35.405	18.108	1.00	22.92
ATOM	3627	O	THR	C	91	16.545	36.090	18.551	1.00	22.92
ATOM	3628	CB	THR	C	91	19.094	35.235	16.184	1.00	22.92
ATOM	3629	OG1	THR	C	91	19.700	36.512	16.424	1.00	22.92
ATOM	3630	CG2	THR	C	91	19.238	34.862	14.705	1.00	22.92
ATOM	3631	H	THR	C	91	17.535	37.354	16.279	1.00	20.00
ATOM	3632	HG1	THR	C	91	20.637	36.374	16.397	1.00	20.00
ATOM	3633	N	THR	C	92	18.348	34.794	18.904	1.00	5.61
ATOM	3634	CA	THR	C	92	18.301	35.135	20.330	1.00	5.61
ATOM	3635	C	THR	C	92	18.369	36.632	20.618	1.00	5.61
ATOM	3636	O	THR	C	92	19.367	37.290	20.347	1.00	5.61
ATOM	3637	CB	THR	C	92	19.432	34.407	21.051	1.00	5.61
ATOM	3638	OG1	THR	C	92	19.515	33.063	20.565	1.00	5.61
ATOM	3639	CG2	THR	C	92	19.271	34.434	22.575	1.00	5.61
ATOM	3640	H	THR	C	92	19.014	34.112	18.603	1.00	20.00
ATOM	3641	HG1	THR	C	92	20.118	32.608	21.140	1.00	20.00
ATOM	3642	N	GLY	C	93	17.252	37.135	21.164	1.00	3.78
ATOM	3643	CA	GLY	C	93	17.202	38.570	21.396	1.00	3.78
ATOM	3644	C	GLY	C	93	15.914	38.982	22.066	1.00	3.78

229

ATOM	3645	O	GLY C	93	15.058	38.165	22.385	1.00	3.78
ATOM	3646	H	GLY C	93	16.427	36.586	21.303	1.00	20.00
ATOM	3647	N	GLN C	94	15.845	40.307	22.264	1.00	15.42
ATOM	3648	CA	GLN C	94	14.651	40.911	22.846	1.00	15.42
ATOM	3649	C	GLN C	94	13.512	41.010	21.841	1.00	15.42
ATOM	3650	O	GLN C	94	13.470	40.305	20.841	1.00	15.42
ATOM	3651	CB	GLN C	94	15.036	42.284	23.412	1.00	15.42
ATOM	3652	CG	GLN C	94	15.919	42.225	24.662	1.00	15.42
ATOM	3653	CD	GLN C	94	15.129	41.654	25.826	1.00	15.42
ATOM	3654	OE1	GLN C	94	15.286	40.514	26.235	1.00	15.42
ATOM	3655	NE2	GLN C	94	14.257	42.518	26.355	1.00	15.42
ATOM	3656	H	GLN C	94	16.578	40.882	21.907	1.00	20.00
ATOM	3657	1HE2	GLN C	94	14.140	43.439	25.990	1.00	20.00
ATOM	3658	2HE2	GLN C	94	13.737	42.206	27.149	1.00	20.00
ATOM	3659	N	MET C	95	12.595	41.952	22.134	1.00	18.74
ATOM	3660	CA	MET C	95	11.607	42.290	21.112	1.00	18.74
ATOM	3661	C	MET C	95	12.209	42.709	19.776	1.00	18.74
ATOM	3662	O	MET C	95	13.317	43.223	19.684	1.00	18.74
ATOM	3663	CB	MET C	95	10.633	43.358	21.635	1.00	18.74
ATOM	3664	CG	MET C	95	11.314	44.665	22.057	1.00	18.74
ATOM	3665	SD	MET C	95	10.183	45.997	22.487	1.00	18.74
ATOM	3666	CE	MET C	95	11.415	47.240	22.920	1.00	18.74
ATOM	3667	H	MET C	95	12.616	42.449	22.996	1.00	20.00
ATOM	3668	N	TRP C	96	11.402	42.469	18.741	1.00	3.87

230

ATOM	3669	CA	TRP	C	96	11.807	42.911	17.412	1.00	3.87
ATOM	3670	C	TRP	C	96	10.624	43.548	16.734	1.00	3.87
ATOM	3671	O	TRP	C	96	9.518	43.043	16.852	1.00	3.87
ATOM	3672	CB	TRP	C	96	12.327	41.730	16.579	1.00	3.87
ATOM	3673	CG	TRP	C	96	11.268	40.652	16.436	1.00	3.87
ATOM	3674	CD1	TRP	C	96	11.013	39.591	17.318	1.00	3.87
ATOM	3675	CD2	TRP	C	96	10.312	40.483	15.370	1.00	3.87
ATOM	3676	NE1	TRP	C	96	9.998	38.804	16.881	1.00	3.87
ATOM	3677	CE2	TRP	C	96	9.521	39.326	15.682	1.00	3.87
ATOM	3678	CE3	TRP	C	96	10.042	41.227	14.204	1.00	3.87
ATOM	3679	CZ2	TRP	C	96	8.495	38.923	14.803	1.00	3.87
ATOM	3680	CZ3	TRP	C	96	9.010	40.817	13.338	1.00	3.87
ATOM	3681	CH2	TRP	C	96	8.238	39.675	13.638	1.00	3.87
ATOM	3682	H	TRP	C	96	10.547	41.965	18.891	1.00	20.00
ATOM	3683	HE1	TRP	C	96	9.688	37.996	17.345	1.00	20.00
ATOM	3684	N	ALA	C	97	10.892	44.650	16.024	1.00	3.76
ATOM	3685	CA	ALA	C	97	9.794	45.242	15.270	1.00	3.76
ATOM	3686	C	ALA	C	97	10.204	45.489	13.840	1.00	3.76
ATOM	3687	O	ALA	C	97	11.275	46.032	13.585	1.00	3.76
ATOM	3688	CB	ALA	C	97	9.340	46.560	15.900	1.00	3.76
ATOM	3689	H	ALA	C	97	11.817	45.020	15.972	1.00	20.00
ATOM	3690	N	ARG	C	98	9.326	45.029	12.930	1.00	11.69
ATOM	3691	CA	ARG	C	98	9.592	45.242	11.506	1.00	11.69
ATOM	3692	C	ARG	C	98	8.440	45.948	10.839	1.00	11.69

231

ATOM	3693	O	ARG C	98	7.280	45.688	11.133	1.00	11.69
ATOM	3694	CB	ARG C	98	9.830	43.938	10.738	1.00	11.69
ATOM	3695	CG	ARG C	98	10.886	43.027	11.347	1.00	11.69
ATOM	3696	CD	ARG C	98	12.225	43.716	11.560	1.00	11.69
ATOM	3697	NE	ARG C	98	13.131	42.856	12.316	1.00	11.69
ATOM	3698	CZ	ARG C	98	14.443	42.914	12.074	1.00	11.69
ATOM	3699	NH1	ARG C	98	15.314	42.219	12.799	1.00	11.69
ATOM	3700	NH2	ARG C	98	14.864	43.706	11.105	1.00	11.69
ATOM	3701	H	ARG C	98	8.465	44.621	13.246	1.00	20.00
ATOM	3702	HE	ARG C	98	12.756	42.194	12.966	1.00	20.00
ATOM	3703	1HH1	ARG C	98	16.301	42.347	12.693	1.00	20.00
ATOM	3704	2HH1	ARG C	98	14.993	41.549	13.468	1.00	20.00
ATOM	3705	1HH2	ARG C	98	15.845	43.906	11.040	1.00	20.00
ATOM	3706	2HH2	ARG C	98	14.237	44.192	10.499	1.00	20.00
ATOM	3707	N	SER C	99	8.806	46.839	9.913	1.00	7.28
ATOM	3708	CA	SER C	99	7.720	47.440	9.156	1.00	7.28
ATOM	3709	C	SER C	99	7.749	47.126	7.678	1.00	7.28
ATOM	3710	O	SER C	99	8.790	47.124	7.032	1.00	7.28
ATOM	3711	CB	SER C	99	7.697	48.944	9.396	1.00	7.28
ATOM	3712	OG	SER C	99	8.948	49.559	9.072	1.00	7.28
ATOM	3713	H	SER C	99	9.750	47.106	9.728	1.00	20.00
ATOM	3714	HG	SER C	99	9.129	50.199	9.749	1.00	20.00
ATOM	3715	N	SER C	100	6.533	46.894	7.168	1.00	2.73
ATOM	3716	CA	SER C	100	6.417	46.751	5.722	1.00	2.73

232

ATOM	3717	C	SER C 100	5.485	47.803	5.156	1.00	2.73
ATOM	3718	O	SER C 100	4.370	47.971	5.626	1.00	2.73
ATOM	3719	CB	SER C 100	5.930	45.344	5.368	1.00	2.73
ATOM	3720	OG	SER C 100	6.869	44.368	5.837	1.00	2.73
ATOM	3721	H	SER C 100	5.720	46.875	7.758	1.00	20.00
ATOM	3722	HG	SER C 100	6.414	43.534	5.838	1.00	20.00
ATOM	3723	N	TYR C 101	6.001	48.510	4.133	1.00	2.72
ATOM	3724	CA	TYR C 101	5.171	49.531	3.481	1.00	2.72
ATOM	3725	C	TYR C 101	5.090	49.285	1.995	1.00	2.72
ATOM	3726	O	TYR C 101	6.113	49.072	1.367	1.00	2.72
ATOM	3727	CB	TYR C 101	5.753	50.933	3.700	1.00	2.72
ATOM	3728	CG	TYR C 101	4.918	51.981	2.993	1.00	2.72
ATOM	3729	CD1	TYR C 101	3.771	52.511	3.618	1.00	2.72
ATOM	3730	CD2	TYR C 101	5.309	52.384	1.703	1.00	2.72
ATOM	3731	CE1	TYR C 101	3.003	53.473	2.941	1.00	2.72
ATOM	3732	CE2	TYR C 101	4.534	53.331	1.021	1.00	2.72
ATOM	3733	CZ	TYR C 101	3.409	53.885	1.656	1.00	2.72
ATOM	3734	OH	TYR C 101	2.706	54.874	0.997	1.00	2.72
ATOM	3735	H	TYR C 101	6.935	48.332	3.829	1.00	20.00
ATOM	3736	HH	TYR C 101	3.125	55.063	0.169	1.00	20.00
ATOM	3737	N	LEU C 102	3.873	49.322	1.460	1.00	17.88
ATOM	3738	CA	LEU C 102	3.663	49.070	0.037	1.00	17.88
ATOM	3739	C	LEU C 102	2.963	50.276	-0.569	1.00	17.88
ATOM	3740	O	LEU C 102	2.228	50.966	0.126	1.00	17.88

233

ATOM	3741	CB	LEU C 102	2.818	47.798	-0.127	1.00	17.88
ATOM	3742	CG	LEU C 102	3.577	46.457	-0.131	1.00	17.88
ATOM	3743	CD1	LEU C 102	4.571	46.406	-1.285	1.00	17.88
ATOM	3744	CD2	LEU C 102	4.240	46.067	1.193	1.00	17.88
ATOM	3745	H	LEU C 102	3.109	49.642	2.020	1.00	20.00
ATOM	3746	N	GLY C 103	3.225	50.519	-1.864	1.00	5.34
ATOM	3747	CA	GLY C 103	2.573	51.686	-2.462	1.00	5.34
ATOM	3748	C	GLY C 103	2.863	51.846	-3.942	1.00	5.34
ATOM	3749	O	GLY C 103	4.020	51.837	-4.340	1.00	5.34
ATOM	3750	H	GLY C 103	3.831	49.946	-2.417	1.00	20.00
ATOM	3751	N	ALA C 104	1.778	51.979	-4.734	1.00	6.66
ATOM	3752	CA	ALA C 104	1.962	52.109	-6.184	1.00	6.66
ATOM	3753	C	ALA C 104	0.713	52.555	-6.929	1.00	6.66
ATOM	3754	O	ALA C 104	-0.366	52.617	-6.354	1.00	6.66
ATOM	3755	CB	ALA C 104	2.428	50.784	-6.771	1.00	6.66
ATOM	3756	H	ALA C 104	0.854	51.959	-4.339	1.00	20.00
ATOM	3757	N	VAL C 105	0.907	52.877	-8.227	1.00	2.80
ATOM	3758	CA	VAL C 105	-0.232	53.351	-9.022	1.00	2.80
ATOM	3759	C	VAL C 105	-0.758	52.333	-10.009	1.00	2.80
ATOM	3760	O	VAL C 105	-0.016	51.701	-10.751	1.00	2.80
ATOM	3761	CB	VAL C 105	0.128	54.647	-9.752	1.00	2.80
ATOM	3762	CG1	VAL C 105	-0.998	55.205	-10.620	1.00	2.80
ATOM	3763	CG2	VAL C 105	0.526	55.682	-8.723	1.00	2.80
ATOM	3764	H	VAL C 105	1.802	52.799	-8.671	1.00	20.00

234

ATOM	3765	N	PHE C 106	-2.094	52.216	-9.978	1.00	2.81
ATOM	3766	CA	PHE C 106	-2.736	51.196	-10.798	1.00	2.81
ATOM	3767	C	PHE C 106	-3.996	51.740	-11.470	1.00	2.81
ATOM	3768	O	PHE C 106	-4.599	52.678	-10.965	1.00	2.81
ATOM	3769	CB	PHE C 106	-3.028	49.984	-9.900	1.00	2.81
ATOM	3770	CG	PHE C 106	-1.754	49.378	-9.328	1.00	2.81
ATOM	3771	CD1	PHE C 106	-1.411	49.587	-7.974	1.00	2.81
ATOM	3772	CD2	PHE C 106	-0.932	48.582	-10.150	1.00	2.81
ATOM	3773	CE1	PHE C 106	-0.288	48.929	-7.433	1.00	2.81
ATOM	3774	CE2	PHE C 106	0.193	47.923	-9.623	1.00	2.81
ATOM	3775	CZ	PHE C 106	0.487	48.084	-8.256	1.00	2.81
ATOM	3776	H	PHE C 106	-2.628	52.794	-9.354	1.00	20.00
ATOM	3777	N	ASN C 107	-4.382	51.142	-12.622	1.00	6.84
ATOM	3778	CA	ASN C 107	-5.709	51.517	-13.142	1.00	6.84
ATOM	3779	C	ASN C 107	-6.748	50.571	-12.633	1.00	6.84
ATOM	3780	O	ASN C 107	-6.746	49.387	-12.948	1.00	6.84
ATOM	3781	CB	ASN C 107	-5.915	51.449	-14.658	1.00	6.84
ATOM	3782	CG	ASN C 107	-5.166	52.525	-15.382	1.00	6.84
ATOM	3783	OD1	ASN C 107	-5.649	53.583	-15.757	1.00	6.84
ATOM	3784	ND2	ASN C 107	-3.922	52.156	-15.595	1.00	6.84
ATOM	3785	H	ASN C 107	-3.904	50.331	-12.952	1.00	20.00
ATOM	3786	1HD2	ASN C 107	-3.594	51.279	-15.246	1.00	20.00
ATOM	3787	2HD2	ASN C 107	-3.299	52.753	-16.097	1.00	20.00
ATOM	3788	N	LEU C 108	-7.641	51.157	-11.846	1.00	5.08

235

ATOM	3789	CA	LEU C 108	-8.746	50.318	-11.421	1.00	5.08
ATOM	3790	C	LEU C 108	-9.997	50.627	-12.210	1.00	5.08
ATOM	3791	O	LEU C 108	-10.079	51.625	-12.924	1.00	5.08
ATOM	3792	CB	LEU C 108	-8.927	50.447	-9.911	1.00	5.08
ATOM	3793	CG	LEU C 108	-7.644	50.048	-9.172	1.00	5.08
ATOM	3794	CD1	LEU C 108	-7.678	50.439	-7.699	1.00	5.08
ATOM	3795	CD2	LEU C 108	-7.303	48.569	-9.359	1.00	5.08
ATOM	3796	H	LEU C 108	-7.608	52.146	-11.684	1.00	20.00
ATOM	3797	N	THR C 109	-10.948	49.702	-12.060	1.00	3.97
ATOM	3798	CA	THR C 109	-12.199	49.845	-12.791	1.00	3.97
ATOM	3799	C	THR C 109	-13.303	49.877	-11.750	1.00	3.97
ATOM	3800	O	THR C 109	-13.088	49.518	-10.603	1.00	3.97
ATOM	3801	CB	THR C 109	-12.356	48.647	-13.749	1.00	3.97
ATOM	3802	OG1	THR C 109	-11.129	48.393	-14.446	1.00	3.97
ATOM	3803	CG2	THR C 109	-13.487	48.810	-14.772	1.00	3.97
ATOM	3804	H	THR C 109	-10.874	48.979	-11.366	1.00	20.00
ATOM	3805	HG1	THR C 109	-11.301	47.635	-14.983	1.00	20.00
ATOM	3806	N	SER C 110	-14.510	50.283	-12.158	1.00	5.78
ATOM	3807	CA	SER C 110	-15.602	49.995	-11.231	1.00	5.78
ATOM	3808	C	SER C 110	-15.764	48.509	-10.919	1.00	5.78
ATOM	3809	O	SER C 110	-15.531	47.653	-11.766	1.00	5.78
ATOM	3810	CB	SER C 110	-16.888	50.580	-11.800	1.00	5.78
ATOM	3811	OG	SER C 110	-16.641	51.935	-12.192	1.00	5.78
ATOM	3812	H	SER C 110	-14.690	50.720	-13.039	1.00	20.00

236

ATOM	3813	HG	SER C 110	-16.930	52.472	-11.456	1.00	20.00
ATOM	3814	N	ALA C 111	-16.179	48.276	-9.658	1.00	23.23
ATOM	3815	CA	ALA C 111	-16.587	46.975	-9.117	1.00	23.23
ATOM	3816	C	ALA C 111	-15.509	46.036	-8.612	1.00	23.23
ATOM	3817	O	ALA C 111	-15.815	45.076	-7.911	1.00	23.23
ATOM	3818	CB	ALA C 111	-17.522	46.190	-10.051	1.00	23.23
ATOM	3819	H	ALA C 111	-16.131	49.058	-9.033	1.00	20.00
ATOM	3820	N	ASP C 112	-14.244	46.320	-8.968	1.00	12.39
ATOM	3821	CA	ASP C 112	-13.272	45.377	-8.430	1.00	12.39
ATOM	3822	C	ASP C 112	-12.940	45.570	-6.963	1.00	12.39
ATOM	3823	O	ASP C 112	-13.185	46.622	-6.380	1.00	12.39
ATOM	3824	CB	ASP C 112	-12.054	45.235	-9.349	1.00	12.39
ATOM	3825	CG	ASP C 112	-11.065	46.384	-9.373	1.00	12.39
ATOM	3826	OD1	ASP C 112	-9.871	46.109	-9.297	1.00	12.39
ATOM	3827	OD2	ASP C 112	-11.469	47.531	-9.515	1.00	12.39
ATOM	3828	H	ASP C 112	-13.933	47.126	-9.478	1.00	20.00
ATOM	3829	N	HIS C 113	-12.439	44.465	-6.385	1.00	16.60
ATOM	3830	CA	HIS C 113	-12.106	44.527	-4.965	1.00	16.60
ATOM	3831	C	HIS C 113	-10.614	44.536	-4.754	1.00	16.60
ATOM	3832	O	HIS C 113	-9.888	43.789	-5.395	1.00	16.60
ATOM	3833	CB	HIS C 113	-12.651	43.333	-4.183	1.00	16.60
ATOM	3834	CG	HIS C 113	-14.155	43.312	-4.085	1.00	16.60
ATOM	3835	ND1	HIS C 113	-14.951	42.861	-5.068	1.00	16.60
ATOM	3836	CD2	HIS C 113	-14.949	43.695	-2.999	1.00	16.60

237

ATOM	3837	CE1	HIS	C	113	-16.241	42.954	-4.618	1.00	16.60
ATOM	3838	NE2	HIS	C	113	-16.242	43.465	-3.346	1.00	16.60
ATOM	3839	H	HIS	C	113	-12.192	43.669	-6.945	1.00	20.00
ATOM	3840	HD1	HIS	C	113	-14.660	42.542	-5.948	1.00	20.00
ATOM	3841	N	LEU	C	114	-10.190	45.370	-3.799	1.00	5.46
ATOM	3842	CA	LEU	C	114	-8.805	45.190	-3.367	1.00	5.46
ATOM	3843	C	LEU	C	114	-8.771	44.644	-1.968	1.00	5.46
ATOM	3844	O	LEU	C	114	-9.650	44.950	-1.171	1.00	5.46
ATOM	3845	CB	LEU	C	114	-8.000	46.485	-3.364	1.00	5.46
ATOM	3846	CG	LEU	C	114	-7.974	47.270	-4.668	1.00	5.46
ATOM	3847	CD1	LEU	C	114	-6.918	48.360	-4.584	1.00	5.46
ATOM	3848	CD2	LEU	C	114	-7.760	46.410	-5.906	1.00	5.46
ATOM	3849	H	LEU	C	114	-10.844	45.965	-3.326	1.00	20.00
ATOM	3850	N	TYR	C	115	-7.735	43.842	-1.701	1.00	8.89
ATOM	3851	CA	TYR	C	115	-7.600	43.353	-0.332	1.00	8.89
ATOM	3852	C	TYR	C	115	-6.159	43.351	0.095	1.00	8.89
ATOM	3853	O	TYR	C	115	-5.250	43.393	-0.726	1.00	8.89
ATOM	3854	CB	TYR	C	115	-8.093	41.932	-0.146	1.00	8.89
ATOM	3855	CG	TYR	C	115	-9.512	41.669	-0.563	1.00	8.89
ATOM	3856	CD1	TYR	C	115	-10.527	41.731	0.410	1.00	8.89
ATOM	3857	CD2	TYR	C	115	-9.769	41.314	-1.901	1.00	8.89
ATOM	3858	CE1	TYR	C	115	-11.843	41.426	0.032	1.00	8.89
ATOM	3859	CE2	TYR	C	115	-11.085	41.006	-2.275	1.00	8.89
ATOM	3860	CZ	TYR	C	115	-12.111	41.094	-1.310	1.00	8.89

238

ATOM	3861	OH	TYR C 115	-13.427	40.877	-1.680	1.00	8.89
ATOM	3862	H	TYR C 115	-7.089	43.583	-2.428	1.00	20.00
ATOM	3863	HH	TYR C 115	-13.500	40.898	-2.625	1.00	20.00
ATOM	3864	N	VAL C 116	-6.003	43.353	1.429	1.00	5.15
ATOM	3865	CA	VAL C 116	-4.655	43.500	1.969	1.00	5.15
ATOM	3866	C	VAL C 116	-4.427	42.616	3.167	1.00	5.15
ATOM	3867	O	VAL C 116	-4.921	42.892	4.254	1.00	5.15
ATOM	3868	CB	VAL C 116	-4.391	44.958	2.347	1.00	5.15
ATOM	3869	CG1	VAL C 116	-3.047	45.146	3.028	1.00	5.15
ATOM	3870	CG2	VAL C 116	-4.431	45.833	1.114	1.00	5.15
ATOM	3871	H	VAL C 116	-6.795	43.259	2.033	1.00	20.00
ATOM	3872	N	ASN C 117	-3.635	41.564	2.923	1.00	8.77
ATOM	3873	CA	ASN C 117	-3.425	40.689	4.070	1.00	8.77
ATOM	3874	C	ASN C 117	-1.998	40.449	4.438	1.00	8.77
ATOM	3875	O	ASN C 117	-1.065	40.561	3.650	1.00	8.77
ATOM	3876	CB	ASN C 117	-4.121	39.345	3.930	1.00	8.77
ATOM	3877	CG	ASN C 117	-5.592	39.615	3.829	1.00	8.77
ATOM	3878	OD1	ASN C 117	-6.204	40.373	4.562	1.00	8.77
ATOM	3879	ND2	ASN C 117	-6.137	38.982	2.834	1.00	8.77
ATOM	3880	H	ASN C 117	-3.275	41.370	2.006	1.00	20.00
ATOM	3881	1HD2	ASN C 117	-5.613	38.450	2.164	1.00	20.00
ATOM	3882	2HD2	ASN C 117	-7.069	39.135	2.531	1.00	20.00
ATOM	3883	N	VAL C 118	-1.895	40.104	5.721	1.00	2.80
ATOM	3884	CA	VAL C 118	-0.593	39.711	6.231	1.00	2.80

239

ATOM	3885	C	VAL C 118	-0.635	38.220	6.429	1.00	2.80
ATOM	3886	O	VAL C 118	-1.697	37.681	6.704	1.00	2.80
ATOM	3887	CB	VAL C 118	-0.353	40.435	7.559	1.00	2.80
ATOM	3888	CG1	VAL C 118	0.916	40.010	8.299	1.00	2.80
ATOM	3889	CG2	VAL C 118	-0.376	41.939	7.324	1.00	2.80
ATOM	3890	H	VAL C 118	-2.718	39.935	6.266	1.00	20.00
ATOM	3891	N	SER C 119	0.535	37.580	6.321	1.00	3.07
ATOM	3892	CA	SER C 119	0.547	36.208	6.827	1.00	3.07
ATOM	3893	C	SER C 119	0.075	36.075	8.291	1.00	3.07
ATOM	3894	O	SER C 119	-1.027	35.625	8.587	1.00	3.07
ATOM	3895	CB	SER C 119	1.928	35.591	6.539	1.00	3.07
ATOM	3896	OG	SER C 119	2.980	36.438	7.029	1.00	3.07
ATOM	3897	H	SER C 119	1.366	38.081	6.067	1.00	20.00
ATOM	3898	HG	SER C 119	3.428	35.915	7.707	1.00	20.00
ATOM	3899	N	GLU C 120	0.930	36.509	9.223	1.00	12.56
ATOM	3900	CA	GLU C 120	0.538	36.236	10.608	1.00	12.56
ATOM	3901	C	GLU C 120	0.004	37.435	11.360	1.00	12.56
ATOM	3902	O	GLU C 120	0.721	38.386	11.647	1.00	12.56
ATOM	3903	CB	GLU C 120	1.681	35.651	11.452	1.00	12.56
ATOM	3904	CG	GLU C 120	2.348	34.312	11.093	1.00	12.56
ATOM	3905	CD	GLU C 120	3.027	34.367	9.742	1.00	12.56
ATOM	3906	OE1	GLU C 120	3.641	35.387	9.440	1.00	12.56
ATOM	3907	OE2	GLU C 120	2.931	33.398	8.990	1.00	12.56
ATOM	3908	H	GLU C 120	1.813	36.922	8.983	1.00	20.00

240

ATOM	3909	N	LEU C 121	-1.281	37.351	11.733	1.00	16.20
ATOM	3910	CA	LEU C 121	-1.776	38.546	12.420	1.00	16.20
ATOM	3911	C	LEU C 121	-1.412	38.676	13.892	1.00	16.20
ATOM	3912	O	LEU C 121	-1.465	39.747	14.485	1.00	16.20
ATOM	3913	CB	LEU C 121	-3.259	38.801	12.140	1.00	16.20
ATOM	3914	CG	LEU C 121	-3.542	39.252	10.702	1.00	16.20
ATOM	3915	CD1	LEU C 121	-2.592	40.361	10.277	1.00	16.20
ATOM	3916	CD2	LEU C 121	-3.564	38.129	9.669	1.00	16.20
ATOM	3917	H	LEU C 121	-1.868	36.575	11.492	1.00	20.00
ATOM	3918	N	SER C 122	-0.917	37.546	14.431	1.00	8.33
ATOM	3919	CA	SER C 122	-0.237	37.593	15.728	1.00	8.33
ATOM	3920	C	SER C 122	0.909	38.589	15.825	1.00	8.33
ATOM	3921	O	SER C 122	1.248	39.085	16.890	1.00	8.33
ATOM	3922	CB	SER C 122	0.288	36.206	16.078	1.00	8.33
ATOM	3923	OG	SER C 122	-0.667	35.221	15.673	1.00	8.33
ATOM	3924	H	SER C 122	-1.050	36.661	13.986	1.00	20.00
ATOM	3925	HG	SER C 122	-0.389	34.411	16.078	1.00	20.00
ATOM	3926	N	LEU C 123	1.493	38.855	14.641	1.00	10.07
ATOM	3927	CA	LEU C 123	2.577	39.833	14.580	1.00	10.07
ATOM	3928	C	LEU C 123	2.158	41.266	14.832	1.00	10.07
ATOM	3929	O	LEU C 123	2.977	42.114	15.160	1.00	10.07
ATOM	3930	CB	LEU C 123	3.221	39.824	13.204	1.00	10.07
ATOM	3931	CG	LEU C 123	3.772	38.495	12.713	1.00	10.07
ATOM	3932	CD1	LEU C 123	3.961	38.536	11.198	1.00	10.07

241

ATOM	3933	CD2	LEU C 123	5.031	38.075	13.468	1.00	10.07
ATOM	3934	H	LEU C 123	1.154	38.448	13.789	1.00	20.00
ATOM	3935	N	VAL C 124	0.862	41.525	14.587	1.00	5.90
ATOM	3936	CA	VAL C 124	0.517	42.935	14.459	1.00	5.90
ATOM	3937	C	VAL C 124	0.587	43.712	15.750	1.00	5.90
ATOM	3938	O	VAL C 124	0.065	43.349	16.797	1.00	5.90
ATOM	3939	CB	VAL C 124	-0.827	43.121	13.742	1.00	5.90
ATOM	3940	CG1	VAL C 124	-1.211	44.586	13.507	1.00	5.90
ATOM	3941	CG2	VAL C 124	-0.742	42.418	12.395	1.00	5.90
ATOM	3942	H	VAL C 124	0.165	40.808	14.518	1.00	20.00
ATOM	3943	N	ASN C 125	1.286	44.839	15.593	1.00	5.82
ATOM	3944	CA	ASN C 125	1.253	45.780	16.696	1.00	5.82
ATOM	3945	C	ASN C 125	0.001	46.605	16.639	1.00	5.82
ATOM	3946	O	ASN C 125	-0.386	47.103	15.591	1.00	5.82
ATOM	3947	CB	ASN C 125	2.455	46.712	16.655	1.00	5.82
ATOM	3948	CG	ASN C 125	3.695	45.953	17.048	1.00	5.82
ATOM	3949	OD1	ASN C 125	3.674	45.044	17.871	1.00	5.82
ATOM	3950	ND2	ASN C 125	4.794	46.399	16.421	1.00	5.82
ATOM	3951	H	ASN C 125	1.631	45.065	14.679	1.00	20.00
ATOM	3952	1HD2	ASN C 125	4.758	47.221	15.853	1.00	20.00
ATOM	3953	2HD2	ASN C 125	5.659	45.905	16.501	1.00	20.00
ATOM	3954	N	PHE C 126	-0.588	46.754	17.829	1.00	7.35
ATOM	3955	CA	PHE C 126	-1.587	47.809	17.914	1.00	7.35
ATOM	3956	C	PHE C 126	-1.199	48.815	18.956	1.00	7.35

242

ATOM	3957	O	PHE C 126	-2.028	49.398	19.641	1.00	7.35
ATOM	3958	CB	PHE C 126	-2.980	47.275	18.224	1.00	7.35
ATOM	3959	CG	PHE C 126	-3.392	46.261	17.190	1.00	7.35
ATOM	3960	CD1	PHE C 126	-3.254	44.893	17.499	1.00	7.35
ATOM	3961	CD2	PHE C 126	-3.914	46.690	15.950	1.00	7.35
ATOM	3962	CE1	PHE C 126	-3.677	43.930	16.566	1.00	7.35
ATOM	3963	CE2	PHE C 126	-4.343	45.727	15.017	1.00	7.35
ATOM	3964	CZ	PHE C 126	-4.235	44.358	15.343	1.00	7.35
ATOM	3965	H	PHE C 126	-0.328	46.220	18.634	1.00	20.00
ATOM	3966	N	GLU C 127	0.131	48.999	19.056	1.00	24.73
ATOM	3967	CA	GLU C 127	0.501	50.103	19.932	1.00	24.73
ATOM	3968	C	GLU C 127	0.000	51.423	19.378	1.00	24.73
ATOM	3969	O	GLU C 127	-0.527	52.267	20.088	1.00	24.73
ATOM	3970	CB	GLU C 127	2.006	50.161	20.162	1.00	24.73
ATOM	3971	CG	GLU C 127	2.354	51.265	21.170	1.00	24.73
ATOM	3972	CD	GLU C 127	2.781	50.661	22.483	1.00	24.73
ATOM	3973	OE1	GLU C 127	3.935	50.873	22.856	1.00	24.73
ATOM	3974	OE2	GLU C 127	1.977	49.974	23.110	1.00	24.73
ATOM	3975	H	GLU C 127	0.769	48.539	18.441	1.00	20.00
ATOM	3976	N	GLU C 128	0.196	51.549	18.052	1.00	23.04
ATOM	3977	CA	GLU C 128	-0.125	52.847	17.475	1.00	23.04
ATOM	3978	C	GLU C 128	-0.744	52.724	16.096	1.00	23.04
ATOM	3979	O	GLU C 128	-0.960	51.626	15.599	1.00	23.04
ATOM	3980	CB	GLU C 128	1.159	53.647	17.451	1.00	23.04

243

ATOM	3981	CG	GLU C 128	1.605	54.203	18.810	1.00	23.04
ATOM	3982	CD	GLU C 128	1.107	55.618	19.019	1.00	23.04
ATOM	3983	OE1	GLU C 128	0.356	56.125	18.180	1.00	23.04
ATOM	3984	OE2	GLU C 128	1.493	56.211	20.027	1.00	23.04
ATOM	3985	H	GLU C 128	0.566	50.822	17.466	1.00	20.00
ATOM	3986	N	SER C 129	-0.999	53.889	15.469	1.00	19.86
ATOM	3987	CA	SER C 129	-1.846	53.943	14.262	1.00	19.86
ATOM	3988	C	SER C 129	-1.339	53.305	12.969	1.00	19.86
ATOM	3989	O	SER C 129	-1.933	53.394	11.903	1.00	19.86
ATOM	3990	CB	SER C 129	-2.223	55.400	13.991	1.00	19.86
ATOM	3991	OG	SER C 129	-2.331	56.091	15.240	1.00	19.86
ATOM	3992	H	SER C 129	-0.769	54.758	15.918	1.00	20.00
ATOM	3993	HG	SER C 129	-2.530	57.003	15.034	1.00	20.00
ATOM	3994	N	GLN C 130	-0.171	52.674	13.114	1.00	15.57
ATOM	3995	CA	GLN C 130	0.662	52.233	12.003	1.00	15.57
ATOM	3996	C	GLN C 130	0.054	51.392	10.884	1.00	15.57
ATOM	3997	O	GLN C 130	0.416	51.529	9.722	1.00	15.57
ATOM	3998	CB	GLN C 130	1.870	51.549	12.624	1.00	15.57
ATOM	3999	CG	GLN C 130	1.560	50.341	13.533	1.00	15.57
ATOM	4000	CD	GLN C 130	1.919	50.583	14.997	1.00	15.57
ATOM	4001	OE1	GLN C 130	1.513	49.865	15.902	1.00	15.57
ATOM	4002	NE2	GLN C 130	2.705	51.641	15.229	1.00	15.57
ATOM	4003	H	GLN C 130	0.143	52.554	14.051	1.00	20.00
ATOM	4004	1HE2	GLN C 130	3.123	52.223	14.534	1.00	20.00

244

ATOM	4005	2HE2	GLN	C	130	2.869	51.883	16.183	1.00	20.00
ATOM	4006	N	THR	C	131	-0.853	50.493	11.288	1.00	3.96
ATOM	4007	CA	THR	C	131	-1.370	49.568	10.285	1.00	3.96
ATOM	4008	C	THR	C	131	-2.605	50.079	9.567	1.00	3.96
ATOM	4009	O	THR	C	131	-3.688	50.213	10.133	1.00	3.96
ATOM	4010	CB	THR	C	131	-1.576	48.188	10.921	1.00	3.96
ATOM	4011	OG1	THR	C	131	-0.308	47.671	11.357	1.00	3.96
ATOM	4012	CG2	THR	C	131	-2.272	47.177	10.005	1.00	3.96
ATOM	4013	H	THR	C	131	-1.174	50.479	12.233	1.00	20.00
ATOM	4014	HG1	THR	C	131	-0.516	46.906	11.880	1.00	20.00
ATOM	4015	N	PHE	C	132	-2.362	50.355	8.276	1.00	6.06
ATOM	4016	CA	PHE	C	132	-3.390	50.993	7.464	1.00	6.06
ATOM	4017	C	PHE	C	132	-3.364	50.552	6.015	1.00	6.06
ATOM	4018	O	PHE	C	132	-2.350	50.071	5.530	1.00	6.06
ATOM	4019	CB	PHE	C	132	-3.301	52.525	7.578	1.00	6.06
ATOM	4020	CG	PHE	C	132	-1.974	53.089	7.114	1.00	6.06
ATOM	4021	CD1	PHE	C	132	-1.638	53.094	5.741	1.00	6.06
ATOM	4022	CD2	PHE	C	132	-1.094	53.624	8.078	1.00	6.06
ATOM	4023	CE1	PHE	C	132	-0.403	53.626	5.329	1.00	6.06
ATOM	4024	CE2	PHE	C	132	0.140	54.162	7.669	1.00	6.06
ATOM	4025	CZ	PHE	C	132	0.474	54.154	6.299	1.00	6.06
ATOM	4026	H	PHE	C	132	-1.463	50.132	7.889	1.00	20.00
ATOM	4027	N	PHE	C	133	-4.504	50.776	5.344	1.00	7.15
ATOM	4028	CA	PHE	C	133	-4.576	50.554	3.898	1.00	7.15

245

ATOM	4029	C	PHE C 133	-5.443	51.623	3.274	1.00	7.15
ATOM	4030	O	PHE C 133	-6.517	51.917	3.775	1.00	7.15
ATOM	4031	CB	PHE C 133	-5.147	49.157	3.606	1.00	7.15
ATOM	4032	CG	PHE C 133	-5.481	48.927	2.144	1.00	7.15
ATOM	4033	CD1	PHE C 133	-4.545	49.243	1.132	1.00	7.15
ATOM	4034	CD2	PHE C 133	-6.741	48.379	1.820	1.00	7.15
ATOM	4035	CE1	PHE C 133	-4.873	49.013	-0.217	1.00	7.15
ATOM	4036	CE2	PHE C 133	-7.064	48.136	0.470	1.00	7.15
ATOM	4037	CZ	PHE C 133	-6.130	48.458	-0.535	1.00	7.15
ATOM	4038	H	PHE C 133	-5.301	51.117	5.852	1.00	20.00
ATOM	4039	N	GLY C 134	-4.955	52.195	2.170	1.00	4.00
ATOM	4040	CA	GLY C 134	-5.798	53.226	1.589	1.00	4.00
ATOM	4041	C	GLY C 134	-5.561	53.468	0.120	1.00	4.00
ATOM	4042	O	GLY C 134	-4.524	53.119	-0.435	1.00	4.00
ATOM	4043	H	GLY C 134	-4.078	51.938	1.757	1.00	20.00
ATOM	4044	N	LEU C 135	-6.594	54.081	-0.479	1.00	5.48
ATOM	4045	CA	LEU C 135	-6.529	54.401	-1.903	1.00	5.48
ATOM	4046	C	LEU C 135	-6.875	55.847	-2.125	1.00	5.48
ATOM	4047	O	LEU C 135	-7.510	56.478	-1.289	1.00	5.48
ATOM	4048	CB	LEU C 135	-7.547	53.645	-2.759	1.00	5.48
ATOM	4049	CG	LEU C 135	-7.688	52.141	-2.591	1.00	5.48
ATOM	4050	CD1	LEU C 135	-8.661	51.586	-3.631	1.00	5.48
ATOM	4051	CD2	LEU C 135	-6.357	51.409	-2.618	1.00	5.48
ATOM	4052	H	LEU C 135	-7.325	54.458	0.095	1.00	20.00

246

ATOM	4053	N	TYR C 136	-6.500	56.309	-3.325	1.00	5.12
ATOM	4054	CA	TYR C 136	-7.083	57.553	-3.823	1.00	5.12
ATOM	4055	C	TYR C 136	-6.940	57.684	-5.318	1.00	5.12
ATOM	4056	O	TYR C 136	-5.937	57.281	-5.889	1.00	5.12
ATOM	4057	CB	TYR C 136	-6.510	58.792	-3.124	1.00	5.12
ATOM	4058	CG	TYR C 136	-5.000	58.809	-3.108	1.00	5.12
ATOM	4059	CD1	TYR C 136	-4.314	58.036	-2.151	1.00	5.12
ATOM	4060	CD2	TYR C 136	-4.321	59.629	-4.030	1.00	5.12
ATOM	4061	CE1	TYR C 136	-2.919	58.140	-2.065	1.00	5.12
ATOM	4062	CE2	TYR C 136	-2.926	59.740	-3.934	1.00	5.12
ATOM	4063	CZ	TYR C 136	-2.248	59.021	-2.932	1.00	5.12
ATOM	4064	OH	TYR C 136	-0.885	59.194	-2.809	1.00	5.12
ATOM	4065	H	TYR C 136	-5.801	55.809	-3.844	1.00	20.00
ATOM	4066	HH	TYR C 136	-0.519	59.268	-3.679	1.00	20.00
ATOM	4067	N	LYS C 137	-7.985	58.263	-5.926	1.00	11.54
ATOM	4068	CA	LYS C 137	-7.861	58.523	-7.359	1.00	11.54
ATOM	4069	C	LYS C 137	-6.972	59.720	-7.657	1.00	11.54
ATOM	4070	O	LYS C 137	-7.009	60.724	-6.954	1.00	11.54
ATOM	4071	CB	LYS C 137	-9.252	58.650	-8.007	1.00	11.54
ATOM	4072	CG	LYS C 137	-9.183	58.690	-9.538	1.00	11.54
ATOM	4073	CD	LYS C 137	-10.507	58.674	-10.297	1.00	11.54
ATOM	4074	CE	LYS C 137	-10.236	58.897	-11.788	1.00	11.54
ATOM	4075	NZ	LYS C 137	-11.439	58.630	-12.591	1.00	11.54
ATOM	4076	H	LYS C 137	-8.766	58.559	-5.373	1.00	20.00

247

ATOM	4077	1HZ	LYS C 137	-11.252	58.866	-13.585	1.00	20.00
ATOM	4078	2HZ	LYS C 137	-11.653	57.608	-12.564	1.00	20.00
ATOM	4079	3HZ	LYS C 137	-12.265	59.158	-12.244	1.00	20.00
ATOM	4080	N	LEU C 138	-6.177	59.542	-8.723	1.00	2.56
ATOM	4081	CA	LEU C 138	-5.383	60.647	-9.256	1.00	2.56
ATOM	4082	C	LEU C 138	-6.126	61.467	-10.319	1.00	2.56
ATOM	4083	O	LEU C 138	-5.503	62.314	-10.959	1.00	2.56
ATOM	4084	CB	LEU C 138	-4.056	60.098	-9.801	1.00	2.56
ATOM	4085	CG	LEU C 138	-3.292	59.193	-8.827	1.00	2.56
ATOM	4086	CD1	LEU C 138	-2.105	58.525	-9.511	1.00	2.56
ATOM	4087	CD2	LEU C 138	-2.875	59.918	-7.548	1.00	2.56
ATOM	4088	OXT	LEU C 138	-7.329	61.259	-10.516	1.00	2.56
ATOM	4089	H	LEU C 138	-6.232	58.672	-9.217	1.00	20.00

END

表1中のアミノ酸残基の後に記されているA, B及びCはF a sリガンドトリマーのセグメントの区別である。X, Y及びZは、それぞれ各原子のX, Y及びZ軸に対しての座標を示し、O C CはO c c u p a n c y、Bは温度因子である。

このようにして構築したF a s リガンドモデル上で、各NOK抗体及びヒト型化NOK 2 抗体の認識領域がどのような位置関係にあるか表すために、表 1 に示された原子座標データを基に、QUANTA/CHARMmを用いてF a s リガンド三量体を各アミノ酸の α 位の炭素原子($C\alpha$)のみで結んだ線で表し、実施例6で同定されたNOK 1、NOK 2 及びヒト型化NOK 2 (RNOK 2 0 1 ~ 2 0 3)、NOK 3 抗体の各々の認識領域アミノ酸のうち、F a s リガンド三量体の同一側面に位置する認識領域アミノ酸を灰色丸印で、それ以外の位置にあるアミノ酸を白抜き丸印で表示した場合の図を、図 2 2 から図 2 4 に各々示した(図 2 3 のNOK 2 及びヒト型化NOK 2 抗体の場合、ヒト型NOK 2 抗体で特に認識するアミノ酸を破線の丸印で示している)。この場合、理解を容易にするために便宜上3分子のF a s リガンドのうち手前側の2分子(表 1 のB及びCセグメント)のみを表示しており、さらに、認識領域アミノ酸の番号は図 2 1 のアライメントデータに示したF a s リガンドモデルの番号に従っている。また、F a s リガンドの各原子のファンデルワールスコンタクトモデルをQUANTA/CHARMmのレイ・トレース(Ray Trace)コマンドで表示し、実施例6で同定された各NOK抗体及びヒト型化NOK 2 抗体の認識領域アミノ酸を重ねて表示した。ファンデルワールスコンタクトモデル上のNOK 1 抗体の認識領域は図 2 9、NOK 2 抗体及びヒト型化NOK 2 抗体の認識領域は図 3 0、NOK 3 抗体の認識領域は図 3 1 の斜線部分の位置のアミノ酸になった。これらの図 2 2 から 2 4 までと図 2 9 から 3 1 までは表現を変更しているだけで、基本的に同じ図である(同一モデルを同一の方向から見てい

る)。

これらの解析結果より、特に注目すべきことに、各NOK抗体及びヒト型

化NOK 2抗体が結合する認識領域は、立体構造から考えて2分子のF a sリガンドにまたがっていることが判明した。即ち、各NOK抗体及びヒト型化NOK 2抗体はF a sリガンド三量体が形成されたとき初めて出現する領域を認識領域として認識していることが示された。これらNOK抗体のように強いアポトーシス抑制活性を持つ抗体がF a sリガンド二分子にまたがる認識領域を認識していたことは、これまでの報告にない新規な知見である。従って、F a sリガンド三量体上に2分子にまたがって形成される領域を認識し、結合することが強いアポトーシス抑制活性を発揮するためには重要であると考えられる。

各NOK抗体及びヒト型化NOK 2抗体の認識する領域は図22から24や図29から31に示されるように、各抗体は、互いに共通の認識アミノ酸を、例えば、NOK 1～3及びヒト型化NOK 2抗体に共通：199番G l y、205番L e u、220番G l n、221番A s p、222番L e u、237番G l n、NOK 1と3抗体に共通：203番A s n、NOK 1と3及びヒト型化NOK 2抗体に共通：228番L y s、NOK 2と3及びヒト型化NOK 2抗体に共通：230番M e t、238番M e t（アミノ酸番号は長田らの文献（長田ら、Int. Immunology, vol. 6, p 1567-1574, 1994）に従う）などを持っていることから、ある領域を共通して認識していることが推定される。

一方、F a sリガンド三量体程度の大きさの蛋白分子であれば、抗体の大きさを考慮すると抗体が認識する抗原領域は一種の面を構成していると考えられ、抗体が認識した場合、これらの認識アミノ酸から構成される抗原領域面と抗体の認識領域面が、面と面で接している状態になる。前述のNOK 1～3抗体及びヒト型化NOK 2抗体の認識領域や共通領域も面として存在し

ていると考えられる。即ち、F a s リガンド三量体分子上の抗体の認識領域は蛋白分子上の面として定義することができ、アポトーシス活性を強く抑制する抗体は、F a s リガンド三量体分子上のこれらの認識アミノ酸から構成される面に対して侵入あるいは近づいてくる抗体である。

従って、前述のF a s リガンド三量体分子上の各抗体の認識アミノ酸を面の構成要素として検討することができる。一般的に面は一直線上にない3点 $A(X_A, Y_A, Z_A)$ $B(X_B, Y_B, Z_B)$ $C(X_C, Y_C, Z_C)$ で規定される平面として表示することができる。各抗体の認識アミノ酸の表1に示す原子座標データをこの式に当てはめ、面を計算することができる。このようにして、各抗体の認識アミノ酸から3個のアミノ酸を任意に選択し、計算すれば、抗体の認識する面を表すことができる。例えば、NOK3抗体の認識アミノ酸の中から、表1に示すF a s リガンドB分子上の57番目Gln、F a s リガンドC分子上の60番目Asn、F a s リガンドC分子上の77番目Glnを選択した場合、その C_α 原子の座標データは各々(20.209, 32.098, 0.872) (11.551, 31.704, 15.937) (-8.765, 35.501, -9.840)となり、これらのアミノ酸 C_α 原子の座標によって規定される面算出することができる。このF a s リガンドB分子上の57番目Gln、F a s リガンドC分子上の60番目Asn、F a s リガンドC分子上の77番目Gln組合せによって規定される面は、NOK3抗体の認識アミノ酸から構成される領域面をカバーすることができる。実際の抗体と接触または抗体の原子がF a s リガンド三量体に向かって通過してくる面は、各 C_α 原子の座標からF a s リガンド分子と反対側にアミノ酸残基の側鎖の長さの分とさらに一般的なファンデルワールスコンタクトのカット・オフ(cut off)値である4.1オングス

トローム離れた所に構成される面になると考えられる。

実施例 9

(F a s リガンド上の N O K 2 抗体認識領域の同定)

実施例 8 で述べたように、各 N O K 抗体やヒト型化 N O K 2 抗体がある共通したアミノ酸を認識していることから、アポトーシス活性を強く抑制する抗体には、共通したある認識領域が存在すると推定されている。一方、各 N O K 抗体やヒト型化 N O K 2 抗体はその可変領域のアミノ酸配列の長さから、通常の抗体の可変領域とほとんど同じ大きさを有していると考えれる。そこで、F a s リガンド三量体上の各 N O K 抗体やヒト型化 N O K 2 抗体の共通認識領域を同定するために、それらの代表として N O K 2 抗体を F a s リガンドの場合と同様にモデリングし、N O K 2 抗体の可変領域（特に C D R 領域）が F a s リガンド三量体上の認識アミノ酸より構成される領域をカバーすることが可能であるか、カバーするとすれば現在示されている認識アミノ酸以外にどのようなアミノ酸が認識アミノ酸の候補として考えられるかについて検討した。

N O K 2 抗体の立体構造モデルとして、ここでは、M o d e l e r を使って新たにモデリングした N O K 2 抗体モデルを使用した。初めに、N O K 2 抗体 H 鎖可変領域（V H）及び L 鎖可変領域（V L）と相溶性が高い P D B

I D : 1 F O R の V H（配列番号：131）と P D B I D : 1 T E T の V L（配列番号：132）を三次元構造の鋳型として利用した。N O K 2 抗体の V H 及び V L アミノ酸配列と 1 F O R の V H 及び 1 T E T の V L アミノ酸配列を図 25 と図 26 に各々示すようにアライメントし、M o d e l e r に入力した。M o d e l e r の使用説明書に従って 5 個のモデルが得られるように条件を設定し、モデリングを行った。その結果、エネルギー最小化計

算後のエネルギーと確率密度関数 (PDF; Probability Density Function) と全原子の平均二乗偏差の平方根 (RMS; Root Mean Square) 値の低いモデル No. 5 を NOK 2 抗体可変領域モデルとして選択した。

NOK 2 抗体の可変領域内の抗原認識領域 (6 個の CDR : 相補性決定領域) の大きさを QUANTA/CHARMm のグラフィカル・シリンダー (Graphical Cylinder) コマンドを使用して調べた。その結果、図 3 2 と 3 3 に示すように、NOK 2 抗体モデルの抗原認識領域は半径約 17 オングストロームの円とほぼ同じサイズを有していた (図 3 3 で半径約 17 オングストロームの円内に NOK 2 抗体モデルの CDR 領域アミノ酸がちょうど入っていることが示されている)。次に、QUANTA/CHARMm 上で、得られた半径約 17 オングストロームの円を図 2 2 ~ 2 4 に示した Fas リガンド三量体上の認識領域アミノ酸から構成される面とその認識アミノ酸を各々カバーするように配置したところ、得られた NOK 2 抗体の可変領域内の抗原認識領域に相当する領域 (半径約 17 オングストロームの円) が、Fas リガンド三量体上の各 NOK 抗体及びヒト型化 NOK 2 抗体の認識領域アミノ酸を全てカバーできることがわかった (図 2 7)。従って、反応性に差はあるものの、各 NOK 抗体やヒト型化 NOK 2 抗体は Fas リガンド三量体上のほぼ同じ領域を接触面としてカバーしていると考えられる。このことは、アポトーシス抑制活性の高い抗体が、今回示された領域を共通して認識していることを示している。

そこで、この円の範囲で、15 平方オングストローム以上のアミノ酸残基の露出表面積を持つ Fas リガンド三量体の表面アミノ酸を、抗体の CDR 領域アミノ酸と相互作用可能なアミノ酸として選択したところ、各々隣合う二つの Fas リガンド分子のうち一方の分子の 10 番 Ser、23 番

Tyr、25番Ile、55番Arg、56番Gly、57番Gln、94番Gln、95番Met、98番Arg、99番Ser、126番Phe、127番Glu、128番Glu、129番Serの各アミノ酸、他方のFasリガンド分子の14番Ser、15番Met、16番Pro、18番Glu、35番Lys、36番Gly、60番Asn、61番Asn、62番Leu、63番Pro、65番Ser、67番Lys、69番Tyr、71番Arg、75番Tyr、76番Pro、77番Gln、78番Asp、79番Leu、80番Val、85番Lys、87番Met、89番Tyr、113番His、115番Tyr、117番Asn、119番Ser、120番Glu、121番Leu、122番Serの各アミノ酸（アミノ酸の番号はいずれの分子も図21のアライメントデータに示したFasリガンドモデルの番号に従っている）が選ばれてきた。これらのアミノ酸を図28と図34に示す。図中のアミノ酸を大きく囲む円は上述の半径約17オングストロームの円であり、今回選ばれたアミノ酸のうち、各NOK抗体とヒト型化NOK2抗体の認識領域アミノ酸と重複するものを濃色丸印で、新たに抗体認識領域アミノ酸として選択されたアミノ酸を白抜き丸印で表示している。

これらのアミノ酸番号を、先述の長田らの文献（長田ら、Int. Immunology, vol. 6, p 1567-1574, 1994）に従って表記し直すと、各々隣合う二つのFasリガンド分子のうち的一方の分子の153番Ser、166番Tyr、168番Ile、198番Arg、199番Gly、200番Gln、237番Gln、238番Met、241番Arg、242番Ser、269番Phe、270番Glu、271番Glu、272番Serの各アミノ酸、他方のFasリガンド分子の157

番Ser、158番Met、159番Pro、161番Glu、178番Lys、179番Gly、203番Asn、204番Asn、205番Leu、206番Pro、208番Ser、210番Lys、212番Tyr、214番Arg、218番Tyr、219番Pro、220番Gln、221番Asp、222番Leu、223番Val、228番Lys、230番Met、232番Tyr、256番His、258番Tyr、260番Asn、262番Ser、263番Glu、264番Leu、265番Serの各アミノ酸に相当する。

これらのアミノ酸の中に、NOK3抗体の認識アミノ酸はもとより、各NOK抗体やヒト型化NOK2抗体のようなアポトーシス活性を強く抑制する抗体に共通する認識領域アミノ酸も含まれていると考えられる。即ち、Fasリガンド三量体上のこれらの領域に含まれるアミノ酸と相互作用することが、高いアポトーシス抑制活性をもつタンパク質、ペプチド、望ましくは抗体もしくはその類似物にとって重要であることを示している。

本発明は、高いアポトーシス抑制活性を持つ抗Fasリガンド抗体のFasリガンド三量体上の認識領域を初めて明かにしたという点で重要であるのみならず、他の様々なアポトーシス活性抑制分子をデザインする上で重要な情報を与えている。すなわち、本願発明に基づけば上記領域及びその領域に含まれるアミノ酸（実施例6から9に記載の領域及びアミノ酸）に対して特異的に反応し、アポトーシスを抑制するタンパク質、ペプチド、望ましくは抗体もしくはその類似物などを作出し、新たな治療薬或いは臨床診断薬等に応用することができる。

本発明により、Fasリガンドに特異的に反応し、Fas-Fasリガンドを介した生理的反応を抑制する活性を有する、AIDS、骨髄移植におけ

る移植片拒絶反応、自己免疫疾患（SLE、RA）、糖尿病などの疾患の治療薬として使用可能な、以下の特長を有するヒト型化免疫グロブリンが提供される。

（１）エフェクター部分がヒトであるので、ヒト免疫系の他の部分とより良好に相互作用し得る（例えば、補体依存性細胞障害（CDC）または抗体依存性細胞障害（ADCC）による、より効率的な標的細胞の破壊）。

（２）ヒト免疫系は、ヒト型化免疫グロブリンのフレームワークまたはC領域を異物として認識せず、従って当該免疫グロブリンに対する好ましからぬ抗体応答は、全部が異物であるマウス抗体または一部分が異物であるキメラ抗体に対するものよりも少ない。

（３）自然に生じるヒト抗体の半減期により近い半減期を有し、マウス抗体に比較して、より小さいまたはより少ない頻度の投与量を与えることが期待される。

また、Fasリガンド上のアポトーシス誘導活性の発揮に必要な領域が明らかにされたことにより、当該領域に含まれるアミノ酸に対して特異的に反応し、アポトーシスを抑制する組換え蛋白、ペプチドなどを作出し、新たな治療薬或いは臨床診断薬等に応用することができる。

配 列 表

配列番号：1

配列の長さ：5

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：マウス

配列

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5

配列番号：2

配列の長さ：17

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：マウス

配列

Tyr Leu Tyr Pro Gly Gly Leu Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

1 5 10 15

Lys Gly

配列番号：3

配列の長さ：10

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：マウス

配列

Tyr Arg Asp Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

配列番号：4

配列の長さ：16

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：マウス

配列

Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu

1 5 10 15

Gly

配列番号：5

配列の長さ：7

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：マウス

配列

Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

配列番号：6

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：マウス

配列

Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro Leu Thr

1 5

配列番号：7

配列の長さ：1 2 1

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源：生物名：ヒト

配列

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly

259

1	5	10	15
Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser			
	20	25	30
Ser His Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu			
	35	40	45
Glu Trp Val Gly Glu Phe Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr			
	50	55	60
Asn Glu Lys Phe Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Leu Asp Thr Ser			
	65	70	75
Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp			
	80	85	90
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Gly			
	95	100	105
Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser			
	110	115	120

Ser

配列番号：8

配列の長さ：112

配列の型：アミノ酸

トポロジー：β鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：ヒト

配列

260

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu
1 5 10 15
Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val
20 25 30
Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro
35 40 45
Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp
50 55 60
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
65 70 75
Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
80 85 90
Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln
95 100 105
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
110

配列番号：9

配列の長さ：1 1 2

配列の型：陰ミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：ヒト

配列

261

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro

1 5 10 15

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu

20 25 30

His Asn Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro

35 40 45

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala

50 55 60

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

65 70 75

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val

80 85 90

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

95 100 105

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

110

配列番号：10

配列の長さ：36

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AAGCTTGCCG CCACCATGGA ATGGAGCTGG GTCTTT 36

配列番号：1 1

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GGATCCACTC ACCTGAGGAG ACGGTGA 27

配列番号：1 2

配列の長さ：3 4

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AAGCTTCGCC ACCATGAAGT TGCCTGTTAG GCTG 34

配列番号：1 3

配列の長さ：2 8

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GGATCCACTT ACGTTTTATT TCCAGCTT 28

配列番号：14

配列の長さ：357

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA to mRNA

起源：

生物：マウス

配列の特徴：

特徴を決定した方法：E

配列

CAG GTC CAC CTG CAG CAG TCT GGA GCT GAG CTG GTA AGG CCT GGG	45
ACT TCA GTG AAG ATG TCC TGC AAG GCT GCT GGA TAC ACC TTC ACT	90
AAC TAC TGG ATA GGT TGG GTA AAG CAG AGG CCT GGA CAT GGC CTT	135
GAG TGG ATT GGA TAT CTT TAC CCT GGA GGT CTT TAT ACT AAC TAC	180
AAT GAG AAG TTC AAG GGC AAG GCC ACA CTG ACT GCA GAC ACA TCC	225
TCC AGC ACA GCC TAC ATG CAG CTC AGC AGC CTG ACA TCT GAG GAC	270
TCT GCC ATC TAT TAC TGT GCA AGA TAC AGG GAT TAC GAC TAT GCT	315
ATG GAC TAC TGG GGT CAA GGA ACC TCA GTC ACC GTC TCC TCA	357

配列番号：15

配列の長さ：339

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：

264

配列の種類：cDNA to mRNA

起源：

生物：マウス

配列の特徴：

特徴を決定した方法：E

配列

GAT GTT GTT CTG ACC CAA ACT CCA CTC TCT CTG CCT GTC AAT ATT 45
GGA GAT CAA GCC TCT ATC TCT TGC AAG TCT ACT AAG AGC CTT CTG 90
AAT AGT GAT GGA TTC ACT TAT TTG GGC TGG TGC CTG CAG AAG CCA 135
GGC CAG TCT CCA CAG CTC CTA ATA TAT TTG GTT TCT AAT CGA TTT 180
TCT GGA GTT CCA GAC AGG TTC AGT GGT AGT GGG TCA GGG ACA GAT 225
TTC ACC CTC AAG ATC AGC AGA GTG GAG GCT GAG GAT TTG GGA GTT 270
TAT TAT TGC TTC CAG AGT AAC TAT CTT CCT CTT ACG TTC GGA TCG 315
GGG ACC AAG CTG GAA ATA AAA CGT 339

配列番号：16

配列の長さ：119

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：マウス

配列

Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly

1

5

10

15

Thr	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ala	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	
				20					25						30
Asn	Tyr	Trp	Ile	Gly	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	His	Gly	Leu	
				35					40						45
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Leu	Tyr	Pro	Gly	Gly	Leu	Tyr	Thr	Asn	Tyr	
				50					55						60
Asn	Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	
				65					70						75
Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	
				80					85						90
Ser	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Tyr	Arg	Asp	Tyr	Asp	Tyr	Ala	
				95					100						105
Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
				110					115						

Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile

15

266

20 25 30

35 40 45

50 55 60

65 70 75

80 85 90

95 100 105

110

配列番号：18

配列の長さ：1 1 9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

1 5 10 15

20 25 30

267

Asn Tyr Trp Ile Gly Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

35

40

45

Glu Trp Ile Gly Tyr Leu Tyr Pro Gly Gly Leu Tyr Thr Asn Tyr

50

55

60

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser

65

70

75

Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

80

85

90

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Asp Tyr Asp Tyr Ala

95

100

105

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

110

115

配列番号：1 9

配列の長さ：1 1 9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly

1

5

10

15

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

20

25

30

Asn Tyr Trp Ile Gly Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

35

40

45

268

Glu Trp Ile Gly Tyr Leu Tyr Pro Gly Gly Leu Tyr Thr Asn Tyr

50 55 60

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser

65 70 75

Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

80 85 90

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Asp Tyr Asp Tyr Ala

95 100 105

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

110 115

配列番号：20

配列の長さ：113

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

1 5 10 15

Gly Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu

20 25 30

Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Gly Trp Cys Gln Gln Lys Pro

35 40 45

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

70

75

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr

80

85

90

Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln

95

100

105

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

110

配列番号：21

配列の長さ： 1 1 3

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro

1

5

10

15

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu

20

25

30

Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Gly Trp Cys Leu Gln Lys Pro

35

40

45

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

65

70

75

270

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val

80

85

90

Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln

95

100

105

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

110

配列番号：2 2

配列の長さ：1 1 3

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu

1

5

10

15

Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu

20

25

30

Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Gly Trp Cys Leu Gln Lys Pro

35

40

45

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

65

70

75

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val

80

85

90

271

Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln

95

100

105

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

110

配列番号：2 3

配列の長さ：1 1 3

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro

1

5

10

15

Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu

20

25

30

Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Gly Trp Cys Leu Gln Lys Pro

35

40

45

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

65

70

75

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val

80

85

90

Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln

95

100

105

272

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

110

配列番号：2 4

配列の長さ：1 1 3

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu

1 5 10 15

Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu

20 25 30

Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Gly Trp Cys Leu Gln Lys Pro

35 40 45

Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

65 70 75

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val

80 85 90

Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln

95 100 105

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

110

配列番号：2 5

配列の長さ：1 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTGCTGGTTG TTGTGCT 17

配列番号：2 6

配列の長さ：9 5

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTATAAAGAC CCCCGGGGTA AAGATAGCCA ATCCACTCGA GCCCTTGCCC TGGGGCCTGC 60

TTTACCCAAC CTATCCAGTA GTTAGTGAAG GTATA 95

配列番号：2 7

配列の長さ：8 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

274

TATCTTTACC CCGGGGTCT TTATACAAAC TATAACGAGA AGTTTAAGGG CAAGGCTACA 60
ATGACCGCAG ACACCTCTAC AAACACC 87

配列番号：28

配列の長さ：87

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TATCTTTACC CCGGGGTCT TTATACAAAC TATAACGAGA AGTTTAAGGG CAAGGCTACA 60
CTGACCCTGG ACACCTCTAC AAACACC 87

配列番号：29

配列の長さ：74

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

ACAAGGGTAC CCTGTCCCCA ATAGTCCATA GCGTAGTCGT AATCCCTGTA CCTTGCGCAG 60
TAGTAGACTG CAGT 74

配列番号：30

配列の長さ：86

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTCGGGCCCA CAGCGATGTT GTTATGACCC AAACCTCCATC TTCTCTGTCT GCCAGTGTG 60

GAGATCGAGC CTCTATCTCT TGCAAG 86

配列番号：3 1

配列の長さ：2 9

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GGCTTCTGCT GGCACCAGCC CAAATAAGT 29

配列番号：3 2

配列の長さ：3 0

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GGCTGGTGCC AGCAGAAGCC AGGCCAGTCT 30

配列番号：3 3

配列の長さ：3 8

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

ATATCCTCAG GCTGCAGACT GCTGATCTTG AGGGTGAA 38

配列番号：3 4

配列の長さ：5 1

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AGCAGTCTGC AGCCTGAGGA TATAGCTACT TATTATTGCT TCCAGAGTAA C 51

配列番号：3 5

配列の長さ：5 8

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTCGGATCCA CTTACGTTTT ATTTCCACCT TGGTCCCCTG TCCGAACGTA AGAGGAAG 58

配列番号：3 6

配列の長さ：8 6

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTCGGGCCCCA CAGCGATGTT GTTATGACCC AAACCTCCACT CTCTCTGCCT GTCACTCYTG 60

GASAGCCAGC CTCTATCTCT TGCAAG 86

配列番号：37

配列の長さ：100

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTCGGATCCA CTTACGTTTT ATTTCCAGCT TGGTCCCCTG TCCGAACGTA AGAGGAAGAT 60

AGTTACTCTG GAAGCAATAA TAAACTCCCA CATCCTCAGC 100

配列番号：38

配列の長さ：81

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TCTGGTACCT GTGGGCAGCT CGACTACAAG GACGACGATG ACAAGCACCT ACAGAAGGAG 60

CTAGCAGAAC TCCGAGAGTC T 81

配列番号：39

配列の長さ：36

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GCCAAGCTTG GATCCTTAGA GCTTATATAA GCCGAA 36

配列番号：40

配列の長さ：45

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CACCTACAGA AGGAGCTAGC AGAACTCCGA GAGTCGACCA GCCAG 45

配列番号：41

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TTGACCCCGG AAGGCTACTT TGGAATA 27

配列番号：4 2

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AGATTGACCC CGGGCGTATA CTTTGGG 27

配列番号：4 3

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTTGCAAGAT TGACCCGCGA AGTATAC 27

配列番号：4 4

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTTGCAAGAT TGAGCCCGGA AGTATAC 27

配列番号：4 5

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTTGTTGCAA GATGCACCCC GGAAGTA 27

配列番号：4 6

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CAGGTTGTTG CAAGCTTGAC CCCGGAA 27

配列番号：4 7

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GGGCAGGTTG TTGGCAGATT GACCCCG 27

配列番号：4 8

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CAGGGGCAGG TTGGCGCAAG ATTGACC 27

配列番号：4 9

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GCTCAGGGGC AGGGCGTTGC AAGATTG 27

配列番号：5 0

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTGGCTCAGG GGCGCGTTGT TGCAAGA 27

配列番号：5 1

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTTGTGGCTC AGGGCCAGGT TGTTGCA 27

配列番号：5 2

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GACCTTGTGG CTCGCGGGCA GGTGTGTT 27

配列番号：5 3

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTAGACCTTG TGGGCCAGGG GCAGGTT 27

配列番号：5 4

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CATGTAGACC TTGGCGCTCA GGGGCAG 27

配列番号：5 5

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CCTCATGTAG ACCGCGTGGC TCAGGGG 27

配列番号：5 6

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTTCCTCATG TAGGCCTTGT GGCTCAG 27

配列番号：5 7

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AGAGTTCCTC ATGGCGACCT TGTGGCT 27

配列番号：5 8

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTTAGAGTTC CTCGCGTAGA CCTTGTG 27

配列番号：5 9

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GGGATACTTA GAGTTCGCCA TGTAGAC 27

配列番号：60

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GGGATACTTA GAGGCCCTCA TGTAGAC 27

配列番号：61

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTGGGGATAC TTAGCGTTCC TCATGTA 27

配列番号：62

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

ATCCTGGGGA TACGCAGAGT TCCTCAT 27

配列番号：6 3

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CAGATCCTGG GGAGCCTTAG AGTTCCT 27

配列番号：6 4

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CACCAGATCC TGGGCATACT TAGAGTT 27

配列番号：6 5

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CATCACCAGA TCCGCGGGAT ACTTAGA 27

配列番号：6 6

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CATCATCACC AGAGCCTGGG GATACTT 27

配列番号：6 7

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTCCATCATC ACCGCATCCT GGGGATA 27

配列番号：6 8

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CCCCTCCATC ATCGCCAGAT CCTGGGG 27

配列番号：69

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTTCCCCTCC ATCGCCACCA GATCCTG 27

配列番号：70

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CATCTTCCCC TCCGCCATCA CCAGATC 27

配列番号：71

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CATCATCTTC CCCGCCATCA TCACCAG 27

配列番号：7 2

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GCTCATCATC TTCGCCTCCA TCATCAC 27

配列番号：7 3

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTAGTCATC ATCGCCCCCT CCATCAT 27

配列番号：7 4

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GCAGTAGCTC ATCGCCTTCC CCTCCAT 27

配列番号：7 5

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AGTGCAGTAG CTCGCCATCT TCCCCTC 27

配列番号：7 6

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AGTAGTGCAG TAGGCCATCA TCTTCCC 27

配列番号：7 7

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CCCAGTAGTG CAGGCGCTCA TCATCTT 27

配列番号：7 8

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTGCCCAGTA GTGGCGTAGC TCATCAT 27

配列番号：7 9

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CATCTGCCCCA GTAGCGCAGT AGCTCAT 27

配列番号：8 0

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CCACATCTGC CCAGCAGTGC AGTAGCT 27

配列番号： 8 1

配列の長さ： 2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GGCCCACATC TCGCAGTAG TGCAGTA 27

配列番号： 8 2

配列の長さ： 2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GCGGGCCCAC ATCGCCCCAG TAGTGCA 27

配列番号： 8 3

配列の長さ： 2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GCTGCGGGCC CACGCCTGCC CAGTAGT 27

配列番号：8 4

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GCTGCGGGCC GCCATCTGCC CAGTAGT 27

配列番号：8 5

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CAGGTAGCTG CTGCGGCCCC ACATCTG 27

配列番号：8 6

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TATTCCAAAG TAGCCTTCCG GGGTCAA 27

配列番号： 8 7

配列の長さ： 2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TCCAAAGTAT ACGCCCGGGG TCAATCT 27

配列番号： 8 8

配列の長さ： 2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTATACTTCG CGGGTCAATC TTGCAAC 27

配列番号： 8 9

配列の長さ： 2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTATACTTCC GGGCTCAATC TTGCAAC 27

配列番号：9 0

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TACTTCCGGG GTGCATCTTG CAACAAC 27

配列番号：9 1

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TTCGGGGTC AAGCTTGCAA CAACCTG 27

配列番号：9 2

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CGGGGTCAAT CTGCCAACAA CCTGCCC 27

配列番号：9 3

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GGTCAATCTT GCGCCAACCT GCCCCTG 27

配列番号：9 4

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CAATCTTGCA ACGCCCTGCC CCTGAGC 27

配列番号：9 5

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TCTTGCAACA ACGCGCCCCT GAGCCAC 27

配列番号：9 6

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TGCAACAACC TGGCCCTGAG CCACAAG 27

配列番号：9 7

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AACAACCTGC CCGCGAGCCA CAAGGTC 27

配列番号：9 8

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AACCTGCCCC TGGCCACAA GGTCTAC 27

配列番号： 9 9

配列の長さ： 2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTGCCCCCTGA GCGCCAAGGT CTACATG 27

配列番号： 1 0 0

配列の長さ： 2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CCCCTGAGCC ACGCGGTCTA CATGAGG 27

配列番号： 1 0 1

配列の長さ： 2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTGAGCCACA AGGCCTACAT GAGGAAC 27

配列番号：1 0 2

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AGCCACAAGG TCGCCATGAG GAACTCT 27

配列番号：1 0 3

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CACAAGGTCT ACGCGAGGAA CTCTAAG 27

配列番号：1 0 4

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTCTACATGG CGAACTCTAA GTATCCC 27

配列番号：1 0 5

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTCTACATGA CGGCCTCTAA GTATCCC 27

配列番号：1 0 6

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TACATGAGGA ACGCTAAGTA TCCCCAG 27

配列番号：1 0 7

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

ATGAGGAACT CTGCGTATCC CCAGGAT 27

配列番号：108

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AGGAACTCTA AGGCTCCCCA GGATCTG 27

配列番号：109

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AACTCTAAGT ATGCCCAGGA TCTGGTG 27

配列番号：110

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TCTAAGTATC CCGCGGATCT GGTGATG 27

配列番号：1 1 1

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AAGTATCCCC AGGCTCTGGT GATGATG 27

配列番号：1 1 2

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TATCCCCAGG ATGCGGTGAT GATGGAG 27

配列番号：1 1 3

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CCCCAGGATC TGGCGATGAT GGAGGGG 27

配列番号：1 1 4

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CAGGATCTGG TGGCGATGGA GGGGAAG 27

配列番号：1 1 5

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GATCTGCTGA TGGCGGAGGG GAAGATG 27

配列番号：1 1 6

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CTGCTGATGA TGGCGGGGAA GATGATG 27

配列番号：1 1 7

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GTGATGATGG AGCCGAAGAT GATGAGC 27

配列番号：1 1 8

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

ATGATGGAGG GGGCGATGAT GAGCTAC 27

配列番号：1 1 9

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

ATGGAGGGGA AGGCGATGAG CTACTGC 27

配列番号：1 2 0

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GAGGGGAAGA TGGCCAGCTA CTGCACT 27

配列番号：1 2 1

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

GGGAAGATGA TGGCCTACTG CACTACT 27

配列番号：1 2 2

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AAGATGATGA GCGCCTGCAC TACTGGG 27

配列番号：1 2 3

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

ATGATGAGCT ACGCCACTAC TGGGCAG 27

配列番号：1 2 4

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

ATGAGCTACT GCGCTACTGG GCAGATG 27

配列番号：1 2 5

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

AGCTACTGCA CTGCTGGGCA GATGTGG 27

配列番号：1 2 6

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TACTGCACTA CTGCCGAGAT GTGGGCC 27

配列番号：1 2 7

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

TGCACTACTG GGGCGATGTG GGCCCCG 27

配列番号：1 2 8

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

ACTACTGGGC AGGCGTGGGC CCGCAGC 27

配列番号：1 2 9

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

ACTACTGGGC AGATGGCGGC CCGCAGC 27

配列番号：1 3 0

配列の長さ：2 7

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（プライマーDNA）

配列

CAGATGTGGG GCCGCAGCAG CTACCTG 27

配列番号：1 3 1

配列の長さ：2 1 9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：マウス

配列

Gln Gly Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly			
1	5	10	15
Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser			
	20	25	30
Ser Phe Trp Val Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu			
	35	40	45
Glu Trp Ile Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Asn Lys Tyr			
	50	55	60
Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser			
	65	70	75
Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Tyr Ser Leu Thr Ser Glu Asp			
	80	85	90
Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Pro Tyr Ala			
	95	100	105
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala			
	110	115	120
Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly			
	125	130	135
Gly Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly			
	140	145	150
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu			
	155	160	165
Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Gly Leu			
	170	175	180

310

Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro

185

190

195

Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

200

205

210

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg

215

配列番号：1 3 2

配列の長さ：2 1 6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

起源

生物：マウス

配列

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu

1

5

10

15

Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Val

20

25

30

His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro

35

40

45

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

65

70

75

311

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val		
80	85	90
Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser His Ile Pro Phe Thr Phe Gly Ser		
95	100	105
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val		
110	115	120
Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala		
125	130	135
Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn		
140	145	150
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu		
155	160	165
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met		
170	175	180
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Trp His Asn		
185	190	195
Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile		
200	205	210
Val Lys Ser Phe Asn Arg		
215		

請 求 の 範 囲

1. Fas リガンドに特異的に反応するヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

2. Fas リガンドと Fas 抗原との生理的反応を抑制することができる請求項 1 に記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

3. 前記 Fas リガンドと Fas 抗原との生理的反応の抑制が、Fas リガンド発現細胞が分泌する可溶性 Fas リガンドまたは Fas リガンド発現細胞の表面に存在する Fas リガンドにより引き起こされる Fas 抗原発現細胞のアポトーシスの抑制である請求項 2 に記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

4. 可溶性 Fas リガンドが Fas 抗原発現細胞に対して引き起こすアポトーシスを、Fas リガンドを遺伝子導入した細胞の培養上清から調製される実効濃度 4.6 ng/ml の可溶性 Fas リガンドをエフェクター分子とし、一方、Fas 抗原を遺伝子導入した細胞をターゲット細胞とし、両者を 96 ウェルプレート中で $100 \mu\text{l}$ の反応系で反応させ、ターゲット細胞の 16 時間後の生存率を生細胞数検出試薬を用いて測定する細胞障害反応試験において、免疫グロブリンを添加したときのターゲット細胞の生存率として定義されるアポトーシス抑制率を免疫グロブリン濃度が $0.06 \mu\text{g/ml}$

(実効濃度) 以上の範囲で 90% 以上とすることができる、請求項 2 または請求項 3 に記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

5. オリジナルの供与体免疫グロブリンと同等もしくはそれ以上のアポトーシス抑制活性を有する請求項 2 から請求項 4 のいずれかに記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

6. $0.01 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ の濃度（実効濃度）におけるアポトーシスの抑制活性がマウス Fas-Ig キメラ分子よりも高い請求項 2 から請求項 5 のいずれかに記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

7. 軽鎖／重鎖二量体よりなり、前記軽鎖及び重鎖が相補性決定領域（CDR）とヒト様フレームワーク領域を含んでなり、前記 CDR が該ヒト様フレームワーク領域とは異なる供与体免疫グロブリンに由来するものである、請求項 1 から請求項 6 のいずれかに記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

8. 受容体ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域のアミノ酸配列が、供与体免疫グロブリンのフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも 60% 以上のホモロジーを有する請求項 7 に記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

9. 軽鎖及び重鎖が相補性決定領域（CDR）とヒト様フレームワーク領域を含んでなり、前記 CDR が該ヒト様フレームワーク領域とは異なる供与体免疫グロブリンに由来するヒト型化免疫グロブリンで、かつ、ヒト Fas リガンドに特異的に反応するヒト型化免疫グロブリンであって、供与体免疫グロブリンのフレームワーク領域の対応する位置に由来する少なくとも 1 つのアミノ酸を含み、かつ、該アミノ酸が、

（1）供与体免疫グロブリンの CDR アミノ酸に直接あるいは間接的に水素結合またはエネルギーコンタクトしているもので、かつ、

（2）受容体ヒト免疫グロブリンのフレームワークの対応する位置に置き換えたとき、ヒト免疫グロブリンの可変領域アミノ酸配列には存在しないような配列を生じない、ものの中から選択されたものであることを特徴とする請求項 7 または請求項 8 に記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラ

グメント。

10. 免疫グロブリン重鎖のCDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列が、各々配列番号1、配列番号2及び配列番号3に記載の配列であり、免疫グロブリン軽鎖のCDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列が、各々配列番号4、配列番号5及び配列番号6に記載の配列である、請求項1から請求項9のいずれかに記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

11. 供与体免疫グロブリンが受託番号FERM BP-5045で規定されるハイブリドーマにより産生されるマウスNOK2抗体である、請求項1から請求項10のいずれかに記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

12. 下記、請求項13から請求項20のいずれかに記載のFasリガンド結合性物質の認識領域に結合する請求項1から請求項11のいずれかに記載のヒト型化免疫グロブリンまたはその活性フラグメント。

13. Fasリガンドのアポトーシス誘導活性を発揮する能力に関与し、該能力が、(a) Fasリガンドの主要なアポトーシス誘導活性ドメインであるか、(b) Fasリガンドの主要なアポトーシス誘導活性ドメインの一部であるか、あるいは(c) Fasリガンドの主要なアポトーシス誘導活性ドメインもしくはその一部と等価であるアミノ酸配列に起因するFasリガンド結合性物質の認識領域。

14. 前記Fasリガンドの主要なアポトーシス誘導活性ドメインが、Fasリガンド分子のN末端から第198番目のArgから第238番目のMetまでのアミノ酸配列（以下、特にことわりがなければアミノ酸番号は長田らの文献（長田ら、Int. Immunology, vol. 6, p1567-157

4, 1994) に従う) に含まれるアミノ酸のうち少なくとも一つを含んでなるドメインである請求項13に記載のF a s リガンド結合性物質の認識領域。

15. 前記F a s リガンドの主要なアポトーシス誘導活性ドメインが、F a s リガンド分子のN末端から第198番目のA r g、第199番目のG l y、第200番目のG l n、第203番目のA s n、第205番目のL e u、第212番目のT y r、第218番目のT y r、第220番目のG l n、第221番目のA s p、第222番目のL e u、第227番目のG l y、第228番目のL y s、第230番目のM e t、第237番目のG l n、及び第238番目のM e tのうちの少なくとも一つのアミノ酸を含んでなるドメインである請求項13または請求項14に記載のF a s リガンド結合性物質の認識領域。

16. 前記F a s リガンドの主要なアポトーシス誘導活性ドメイン中に、下記で示されるY P Q D L V M M E G K M M S Y C T T G Q M W A R S のアミノ酸配列を有するペプチドを含有する請求項13から請求項15のいずれかに記載のF a s リガンド結合性物質の認識領域。

17. 前記F a s リガンドの主要なアポトーシス誘導活性ドメイン中に、下記で示されるL Y F V Y S K V Y F R G Q S C N N L P L S H K V Y のアミノ酸配列を有するペプチドを含有する請求項13から請求項15のいずれかに記載のF a s リガンド結合性物質の認識領域。

18. F a s リガンドのアポトーシス誘導活性を発揮する能力に関与し、該能力がF a s リガンド三量体が形成されたときに初めて出現し、少なくとも二分子の接合したF a s リガンド表面にまたがる分子構造の一部を構成するアミノ酸立体配置に起因する、F a s リガンド結合性物質の認識領域。

19. 上記二分子の接合したFasリガンド表面にまたがる分子構造の一部を構成するアミノ酸立体配置が、ヒトFasリガンドを構成するアミノ酸であって、接合する二つのヒトFasリガンド分子のうち的一方の分子の153番Ser、166番Tyr、168番Ile、198番Arg、199番Gly、200番Gln、237番Gln、238番Met、241番Arg、242番Ser、269番Phe、270番Glu、271番Glu、272番Serの各アミノ酸、他方のFasリガンド分子の157番Ser、158番Met、159番Pro、161番Glu、178番Lys、179番Gly、203番Asn、204番Asn、205番Leu、206番Pro、208番Ser、210番Lys、212番Tyr、214番Arg、218番Tyr、219番Pro、220番Gln、221番Asp、222番Leu、223番Val、228番Lys、230番Met、232番Tyr、256番His、258番Tyr、260番Asn、262番Ser、263番Glu、264番Leu、265番Serの各アミノ酸からなるアミノ酸立体配置である請求項18に記載のFasリガンド結合性物質の認識領域。

20. アポトーシス抑制作用を有する抗体に対する1種以上の抗原決定基(エピトープ)を含んでいる請求項13から請求項19のいずれかに記載のFasリガンド結合性物質の認識領域。

21. 請求項13から請求項20のいずれかに記載のFasリガンド結合性物質の認識領域を認識し、FasリガンドとFasの生理的反応を抑制し得る免疫グロブリン、免疫グロブリン類似物、組換え蛋白質、レセプター改変体、酵素及び合成ペプチドより選ばれるFasリガンド結合性物質。

22. 二分子の接合したFasリガンド表面にまたがる分子構造の一部を

構成するアミノ酸立体配置を形成するヒト Fas リガンドに由来のアミノ酸であって、接合する二つのヒト Fas リガンド分子のうちの一方の分子の 153 番 Ser、166 番 Tyr、168 番 Ile、198 番 Arg、199 番 Gly、200 番 Gln、237 番 Gln、238 番 Met、241 番 Arg、242 番 Ser、269 番 Phe、270 番 Glu、271 番 Glu、272 番 Ser の各アミノ酸、他方の Fas リガンド分子の 157 番 Ser、158 番 Met、159 番 Pro、161 番 Glu、178 番 Lys、179 番 Gly、203 番 Asn、204 番 Asn、205 番 Leu、206 番 Pro、208 番 Ser、210 番 Lys、212 番 Tyr、214 番 Arg、218 番 Tyr、219 番 Pro、220 番 Gln、221 番 Asp、222 番 Leu、223 番 Val、228 番 Lys、230 番 Met、232 番 Tyr、256 番 His、258 番 Tyr、260 番 Asn、262 番 Ser、263 番 Glu、264 番 Leu、265 番 Ser の各アミノ酸の少なくとも一個を認識する請求項 21 に記載の免疫グロブリン、免疫グロブリン類似物、組換え蛋白質、レセプター改変体、酵素及び合成ペプチドより選ばれる Fas リガンド結合性物質。

23. 受託番号 FERM BP-5044 で規定されるハイブリドーマにより産生されるマウス NOK1 抗体、受託番号 FERM BP-5045 で規定されるハイブリドーマにより産生されるマウス NOK2 抗体、受託番号 FERM BP-5046 で規定されるハイブリドーマにより産生されるマウス NOK3 抗体あるいはヒト型化 NOK2 抗体の、ヒト Fas リガンド三量体上の認識アミノ酸の中から任意に選択された 3 個のアミノ酸の α 位の炭素 (C_α) 原子の座標からなる 3 点 A (X_A , Y_A , Z_A)、B (X_B ,

YB, ZB)、C(XC, YC, ZC)で規定される平面であって、各C α 原子座標からFasリガンド分子と反対側にアミノ酸残基の側鎖の長さに加えて一般的なファンデルワールスコンタクトのカット・オフ(Cut off)値である約4.1オングストロームだけ離れた位置に構成される面に対して、接触またはFasリガンド三量体に向かってその面を通過し得る、請求項21に記載の免疫グロブリン、免疫グロブリン類似物、組換え蛋白質、レセプター改変体、酵素及び合成ペプチドより選ばれるFasリガンド結合性物質。

24. 二分子の接合したFasリガンド表面にまたがる分子構造の一部を構成するアミノ酸立体配置を形成するヒトFasリガンドに由来のアミノ酸であって、接合する二つのヒトFasリガンド分子のうち的一方の分子の153番Ser、166番Tyr、168番Ile、198番Arg、199番Gly、200番Gln、237番Gln、238番Met、241番Arg、242番Ser、269番Phe、270番Glu、271番Glu、272番Serの各アミノ酸、他方のFasリガンド分子の157番Ser、158番Met、159番Pro、161番Glu、178番Lys、179番Gly、203番Asn、204番Asn、205番Leu、206番Pro、208番Ser、210番Lys、212番Tyr、214番Arg、218番Tyr、219番Pro、220番Gln、221番Asp、222番Leu、223番Val、228番Lys、230番Met、232番Tyr、256番His、258番Tyr、260番Asn、262番Ser、263番Glu、264番Leu、265番Serのアミノ酸の α 位の炭素原子の座標からなる3点A(XA, YA, ZA)、B(XB, YB, ZB)、C(XC, YC, ZC)

で規定される平面であって、各C α 原子座標からF a s リガンド分子と反対側にアミノ酸残基の側鎖の長さに加えて一般的なファンデルワールスコンタクトのカット・オフ (Cut off) 値である約4.1オングストロームだけ離れた位置に構成される面に対して、接触またはF a s リガンド三量体に向かってその面を通過し得る、請求項21に記載の免疫グロブリン、免疫グロブリン類似物、組換え蛋白質、レセプター改変体、酵素及び合成ペプチドより選ばれるF a s リガンド結合性物質。

25. 二分子の接合したF a s リガンド表面にまたがる分子構造の一部を構成するアミノ酸立体配置を形成するヒトF a s リガンドに由来のアミノ酸であって、接合する二つのヒトF a s リガンド分子のうち一方の分子の200番G l n、他方のF a s リガンド分子の203番A s n及び220番G l nの3個のアミノ酸の α 位の炭素原子の座標からなる3点A (X A, Y A, Z A)、B (X B, Y B, Z B)、C (X C, Y C, Z C) で規定される平面であって、各C α 原子座標からF a s リガンド分子と反対側にアミノ酸残基の側鎖の長さに加えて一般的なファンデルワールスコンタクトのカット・オフ (Cut off) 値である約4.1オングストロームだけ離れた位置に構成される面に対して、接触またはF a s リガンド三量体に向かってその面を通過し得る、請求項24に記載の免疫グロブリン、免疫グロブリン類似物、組換え蛋白質、レセプター改変体、酵素及び合成ペプチドより選ばれるF a s リガンド結合性物質。

図 1

AAGCTTGCCGCCACC

HindIII (MHL4.4 プライマー)

| リーダー | FR1
10 20 30 40 50 60
ATGGAATGGAGCTGGGTCTTTATCTTTCTCCTGTCAGTAACTGCAGGTGTCCACTCCCAG
M E W S W V F I F L L S V T A G V H S Q

70 80 90 100 110 120
GTCCACCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTCC
V H L Q Q S G A E L V R P G T S V K M S

| CDR1 | FR2
130 140 150 160 170 180
TGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAACTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCT
C K A A G Y T F T N Y W I G W V K Q R P

| CDR2
190 200 210 220 230 240
GGACATGGCCTTGAGTGGATTGGATATCTTTACCCTGGAGGTCTTTATACTAACTACAAT
G H G L E W I G Y L Y P G G L Y T N Y N

| FR3
250 260 270 280 290 300
GAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATG
E K F K G K A T L T A D T S S S T A Y M

| CDR3
310 320 330 340 350 360
CAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATACAGGGAT
Q L S S L T S E D S A I Y Y C A R Y R D

| FR4
370 380 390 400 410 420
TACGACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGGTGAGT
Y D Y A M D Y W G Q G T S V T V S S

GGATCC

BamHI (MHJ124 プライマー)

2/34

図 2

AAGCTTCGCCACC

HindIII (MKL2.4 プライマー)

| リーダー
10 20 30 40 50 60
ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGCTATTGTTTCATGAGTCCAGCTTCAAGCAGT
M K L P V R L L V L L L F M S P A S S S

| FR1
70 80 90 100 110 120
GATGTTGTTCTGACCCAAACTCCACTCTCTCTGCCTGTCAATATTGGAGATCAAGCCTCT
D V V L T Q T P L S L P V N I G D Q A S

| CDR1
130 140 150 160 170 180 | FR2
ATCTCTTGCAAGTCTACTAAGAGCCTTCTGAATAGTGATGGATTCACTTATTTGGGCTGG
I S C K S T K S L L N S D G F T Y L G W

| CDR2
190 200 210 220 230 240
TGCCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCTCCTAATATATTGGTTTCTAATCGATT
C L Q K P G Q S P Q L L I Y L V S N R F

| FR3
250 260 270 280 290 300
TCTGGAGTTCCAGACAGGTTTCAGTGGTAGTGGGTCAGGGACAGATTTACCCTCAAGATC
S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I

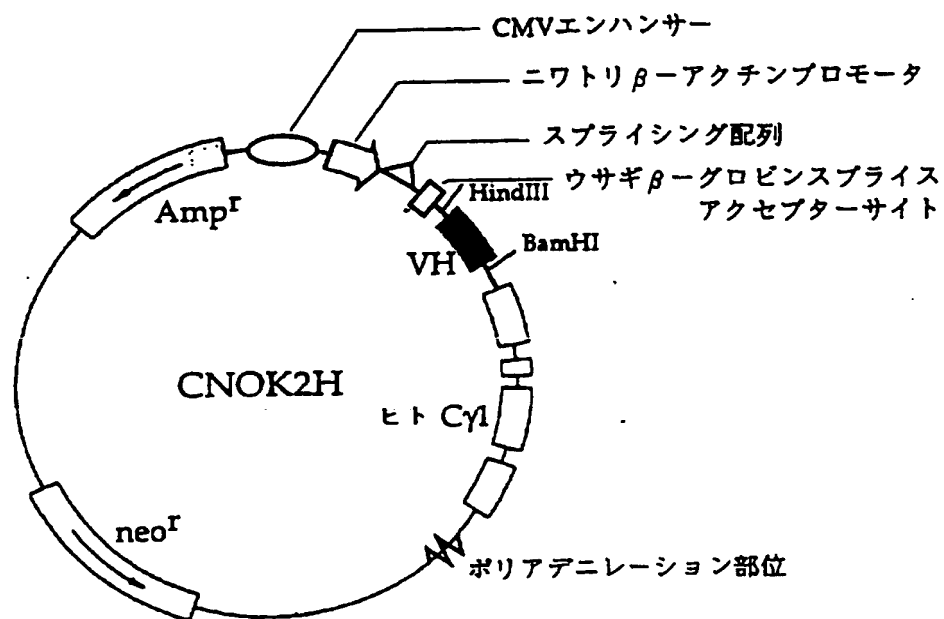
| CDR3
310 320 330 340 350 360
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTATTGCTTCCAGAGTAACTATCTTCCT
S R V E A E D L G V Y Y C F Q S N Y L P

| FR4
370 380 390 400 410 420
CTTACGTTCCGATCGGGGACCAAGCTGGAAATAAAACGTAAGTGGATCC
L T F G S G T K L E I K

BamHI (MKJ124 プライマー)

図 3

(a)



(b)

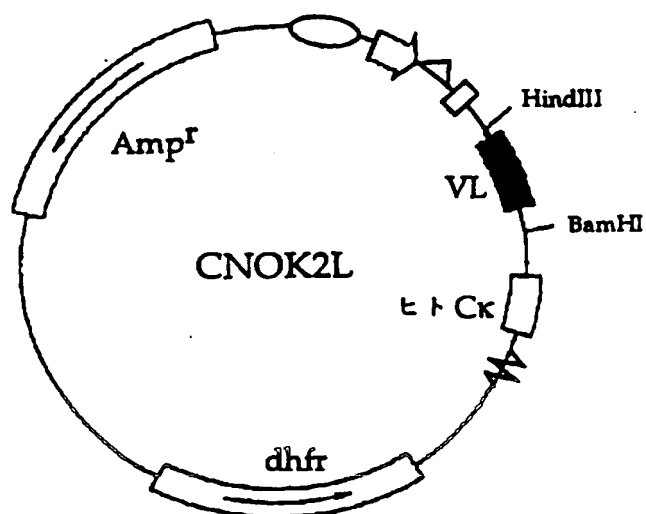
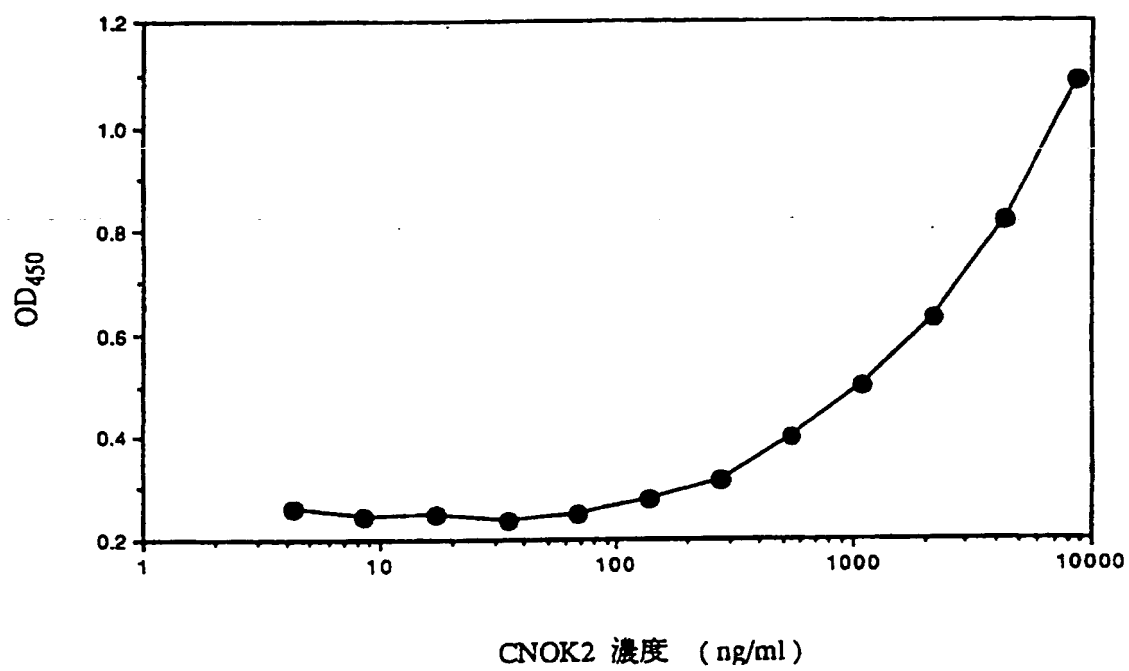


図 4



5/34

图 5

	FR1			
		10	20	30
NOK2VH		QVHLQQSGAE	LVRPGTSVKM	SCKAAGYTF ^U
SGI		QVQLVQSGAE	vkKPGaSVKv	SCKAsGYTFs
RNOK2VHver11		QVQLVQSGAE	vkKPGaSVKv	SCKAsGYTF ^U
RNOK2VHver12		QVQLVQSGAE	vkKPGaSVKv	SCKAsGYTF ^U
	CDR1	FR2		CDR2
		40		50
NOK2VH	NYWIG	WV ^U K ^U OR	PGHGLEW ^U IG	Y LYPGGLYTNY NEKFKG
SGI		WVrQa	PGqGLEWvG	
RNOK2VHver11		WV ^U K ^U Qa	PGqGLEW ^U IG	
RNOK2VHver12		WV ^U K ^U Qa	PGqGLEW ^U IG	
	FR3			
		70	80	90
NOK2VH		K ^U AI ^U T ^U	T ^U ADTSSSTAY	MeLSSLTSED SAIYYCA ^U R
SGI		rvTm	T ^U LDTStnTAY	MeLSSLrSED tAvYYCAsR
RNOK2VHver11		K ^U AI ^U T ^U	T ^U ADTStnTAY	MeLSSLrSED tAvYYCA ^U R
RNOKVH2ver12		K ^U AI ^U T ^U	T ^U LDTStnTAY	MeLSSLrSED tAvYYCA ^U R
	CDR3		FR4	
		100		110
NOK2VH		YR DYDYAMDY	WG QGTSVTVSS	
SGI			WG QGTlVTVSS	
RNOK2VHver11			WG QGTlVTVSS	
RNOKVH2ver12			WG QGTlVTVSS	

6/34

[X] 6

	FR1	10	20	CDR1	30
NOK2VL	DVVL	TQTPLS	LPVNIGDQAS	ISC	KSTKSLL
huVL-31	DiVm	TQsPLS	LPVtpGepAS	ISC	
huVL-19	DVvm	TQsPLS	LPVtIGepAS	ISC	
RNOK2VLver21	DVvm	TQTPLS	LPVtpGepAS	ISC	
RNOK2VLver22	DVvm	TQTPLS	LPVtIGepAS	ISC	
RNOK2VLver23	DVvm	TQTPLS	LPVtpGepAS	ISC	
RNOK2VLver24	DVvm	TQTPLS	LPVtIGepAS	ISC	
NOK2VL	DVVL	TQTPLS	LPVNIGDQAS	ISC	KSTKSLL
REI	DiVm	TQsPSS	LsasvGDrvt	ISC	
RNOK2VLver1	DVvm	TQTPLS	LsasvGDrAS	ISC	

	FR2	40	50	CDR2	60
NOK2VL	NSDGFTYLG	W	CLQKPGQSPQ	LLIY	LVSNRFS
huVL-31		W	YLQKPGQSPQ	LLIY	
huVL-19		W	fqQrPGQSPR	rLIY	
RNOK2VLver21		W	CLQKPGQSPQ	LLIY	
RNOK2VLver22		W	CLQKPGQSPQ	LLIY	
RNOK2VLver23		W	CLQKPGQSPQ	LLIY	
RNOK2VLver24		W	CLQKPGQSPQ	LLIY	
NOK2VL	NSDGFTYLG	W	CLQKPGQSPQ	LLIY	LVSNRFS
REI		W	CLQKPGQSPQ	LLIY	
RNOK2VLver1		W	CLQKPGQSPQ	LLIY	

7/34

図 7

	FR3	70	80	90	
NOK2VL	GVPDRFSGS	GS	GTDFTLKI	SRVEAEDLGV	YYC
huVL-31	GVPDRFSGS	GS	GTDFTLKI	SRVEAEDvGV	YYC
huVL-19	GVPDRFSGS	GS	GTDFTLKI	SRVEAEDvGV	YYC
RNOK2VLver21	GVPDRFSGS	GS	GTDFTLKI	SRVEAEDvGV	YYC
RNOK2VLver22	GVPDRFSGS	GS	GTDFTLKI	SRVEAEDvGV	YYC
RNOK2VLver23	GVPDRFSGS	GS	GTDFTLKI	SRVEAEDvGV	YYC
RNOK2VLver24	GVPDRFSGS	GS	GTDFTLKI	SRVEAEDvGV	YYC

NOK2VL	GVPDRFSGS	GS	GTDFTLKI	SRVEAEDLGV	YYC
REI	GVPDRFSGS	GS	GTDFTLKI	SslqpEDiat	YYC
RNOK2VLver1	GVPDRFSGS	GS	GTDFTLKI	SslqpEDiat	YYC

	CDR3	FR4
	100	110
NOK2VL	FQSNYLP LT	FGSGTKLE IKR
huVL-31		FGqGTKLE IKR
huVL-19		FGqGTKLE IKR
RNOK2VLver21		FGqGTKLE IKR
RNOK2VLver22		FGqGTKLE IKR
RNOK2VLver23		FGqGTKLE IKR
RNOK2VLver24		FGqGTKLE IKR
NOK2VL	FQSNYLP LT	FGSGTKLE IKR
REI		FGqGTKvE IKR
RNOK2VLver1		FGqGTKvE IKR

图 8

Leader

HindIII Met Asp Trp
AAGCTTGGCGCCACC ATG GAC TGG

Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly Ala His Ser
ACC TGG CGC GNG TTT TGC CTG CTC GCC GTG GCT CCT GGG GCC CAC AGC

[illegible]

RHC25

[illegible]

RHC25

100	110	120	130	140
Trp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile				
TGG ATA GGT TGG TTT AGA CAG GCC CCA GGC CAA GGG CTC GAG TGG ATT				
TGG ATA GGT TGG GTA AAG CAG GCC CCA GGC CAA GGG CTC GAG TGG ATT				
ACC TAT CCA ACC CAT TTC GTC CGG GGT CCG GTT CCC GAG CTC ACC TAA				
<<#01	Val Lys		XhoI	

RHC25

		CDR2	160		170		180		190
Gly Asp	Ile Tyr	Pro Gly	Gly Gly	Tyr Tyr	Thr Asn	Tyr Asn	Glu Ile	Phe	
GGC GAT ATT TAC	CCT GGA	GGT GGT	CGG CTT	ACA ATA TG-5'	TAT AAC	TAT AAC	GAG ATC	TTT	
GGC TAT CTT TAC	CCC GGG	CCA GAA	ATA TG-5'	TAT AC					
<<#01 CCG ATA GAA ATG	GGG CCC	CCG GGT	CGG CTT	ACA ATA TG-5'	TAT AAC	TAT AAC	GAG AAG	TTT	
#02>> 5'-TAT CTT TAC	CCC GGG	GGT CTT	CTT TAT	ACA ATA TG-5'	TAT AAC	TAT AAC	GAG AAG	TTT	
#03>> 5'-TAT CTT TAC	CCC GGG	GGT CTT	CTT TAT	ACA ATA TG-5'	TAT AAC	TAT AAC	GAG AAG	TTT	
	Tyr Leu	XmaI	Leu				Lys		

RHC25

9/34

图 9

	250	260	270	280										
Met	Glu	Leu	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
ATG	GAA	CTG	TCC	AGC	CTG	CGC	TCC	GAG	GAC	ACT	GCA	GTC	TAC	TGC
									ACT	GCA	GTC	TAC	TAC	TGC
							<<#04	3'-TGA	CGT	CAG	ATG	ATG	ATG	ACG

[illegible]

RHC25

340	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
	ACC	CTT	GTC	ACC	GTC	AGT	TCA
	ACC	CTT	GT				
<<#04	TTG	GAA	CA-5'				

KpnI

GTGAGTGGATCCGAATTC

BamHI EcoRI

10/34

图 10

<<SGI Leader
Ala His Ser
#05>> 5'-GTCGG GCC CAC AGC

ApaI

[illegible]

```

FR2          130          140          150          160          170          180
          Cys  Leu  Gln  Lys  Pro  Gly  Gln  Ser  Pro  Gln  Leu  Leu  Ile  Tyr  Leu  Val  Ser  Asn  Arg  Phe
          TGC  CTG  CAG  AAG  CCA  GGC  CAG  TCT  CCA  CAG  CTC  CTA  ATA  TAT  TTG  GTT  TCT  AAT  CGA  TTT
          TGC  CAG  CAG  AAG  CC
          ACG  GTC  GTC  TTC  GG-5'  <<#06
          TGC  CAG  CAG  AAG  CCA  GGC  CAG  TCT-3'  >>#07
          Gln

```

11/34

1 1

FR3 | 190 200 210 220 230 240
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Thr Phe Thr Leu Lys Ile
 CNOK2VL TCT GGA GTT CCA GAC AGG TTC AGT GGT AGT GGG TCA GGG ACA GAT TTC ACC CTC AAG ATC
 TTC ACC CTC AAG ATC
 <<#08 3' - AAG TGG GAG TTC TAG

CDR3 | 280 290 300
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro
 CNOK2VL AGC AGA GTG GAG GCT GAG GAT TTG GGA GTT TAT TAT TGC TTC CAG AGT AAC TAT CTT CCT
 AGC AGT CTG CAG CCT GAG GAT AT
 <<#08 TCG TCA GAC GTC GGA CTC CTA TA-5' <<#08
 #09>>5' - AGC AGT CTG CAG CCT GAG GAT ATA GCT ACT TAT TAT TGC TTC CAG AGT AAC-3' #09>>
 Ser Leu Gln Pro
 PstI

FR4 | 310 320 330 340
 Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 CNOK2VL CTT ACG TTC GGA TCG GGG ACC AAG CTG GAA ATC AAA CGTAAGTGGATCC
 CTT ACG TTC GGA CAG GGG ACC AAG GTG GAA ATA AAA CGTAAGTGGATCCGAG
 <<#10 GAA TGC AAG CCT GTC CCC TGG TTC CAC CTT TAT TTT GCATTACCTAGGCTC-5' <<#10
 Gln Val
 BamHI

12/34

1 2

<<SGI Leader
Ala His Ser
#11>> 5'-GTCGG GCC CAC AGC
ApaI

	10	20	30	40	50	60
FR1	Asp Val Val Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly Asp Gln Ala Ser					
CNOK2VL	GAT GTT CTG ACC CAA ACT CCA CTC TCT CTG CCT GTC AAT AT--T GGA G--AT CAA GCC TCT					
#11>>	GAT GTT ATG ACC CAA ACT CCA CTC TCT CTG CCT GTC ACT CC/TT GGA G/CAG CCA GCC TCT					
	Met					
						Thr Pro/Leu Glu/Gln Pro

	70	80	90	100	110	120
	CDR1					
	Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Gly Trp					
CNOK2VL	ATC TCT TGC AAG TCT ACT AAG AGC AGC CTT CTG AAT AGT GAT GGA TTC ACT TAT TTG GGC TGG					
#11>>	ATC TCT TGC AAG-3' #11>>					

	130	140	150	160	170	180
	FR2				CDR2	
	Cys Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe					
CNOK2VL	TGC CTG CAG AAG CCA GGC CAG TCT CCA CAG CTC CTA ATA TAT TTG GTT TCT AAT CGA TTT					

13/34

1 3

FR3 | 190 200 210 220 230 240
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 CNOK2VL TCT GGA GTT CCA GAC AGG TTC AGT GGT AGT GGG TCA GAT GAT TTC ACC CTC AAG ATC

CDR3 | 280 290 300
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro
 CNOK2VL AGC AGA GTG GAG GCT GAG GAT TTG GGA GTT TAT TAT TAT TGC TTC CAG AGT AAC TAT CTT CCT
 GCT GAG GAT GTG GGA GTT TAT TAT TAT TGC TTC CAG AGT AAC TAT CTT CCT
 <<#12 3' -- CGA CTC CTA CAC CCT CAA ATA ATA ACG AAG GTC TCA TTG ATA GAA GGA
 Val

FR4 | 310 320 330 340
 Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 CNOK2VL CTT ACG TTC GGA TCG GGG ACC AAG CTG GAA ATC AAA CGTAAGTGGATCC
 CTT ACG TTC GGA CAG GGG ACC AAG CTG GAA ATA AAA CGTAAGTGGATCCGAG
 <<#12 GAA TGC AAG CCT GTC CCC TGG TTC GAC CTT TAT TTT GCAITTCACCTAGGCTC-5' <<#12
 Gln BamHI

図 1 4

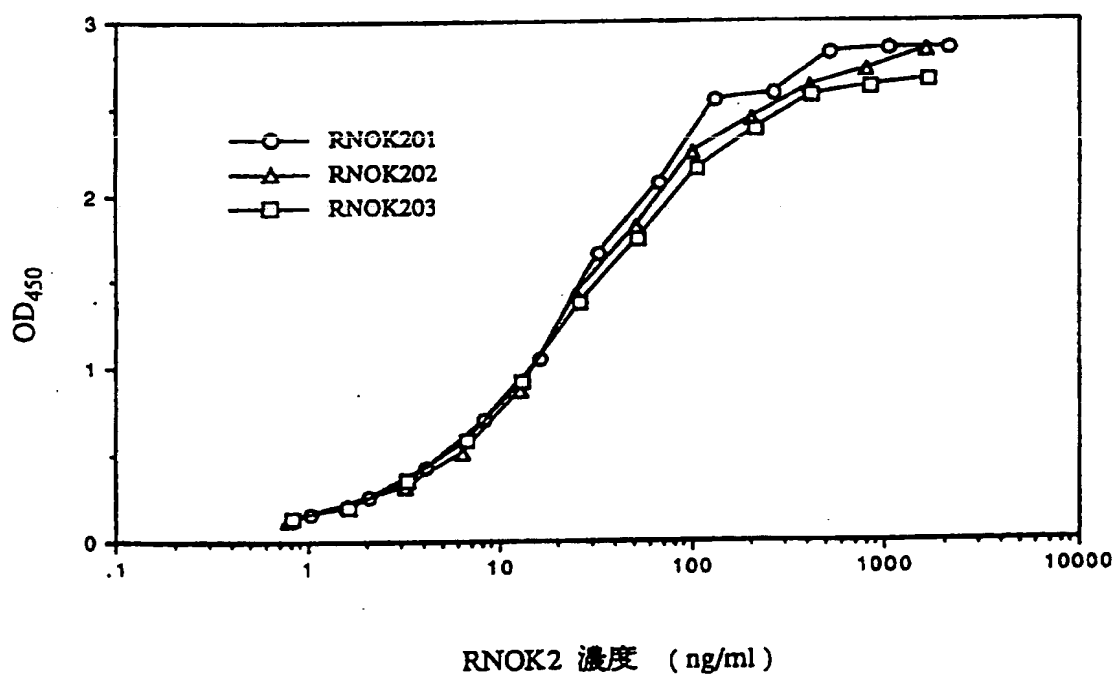


図 1 5

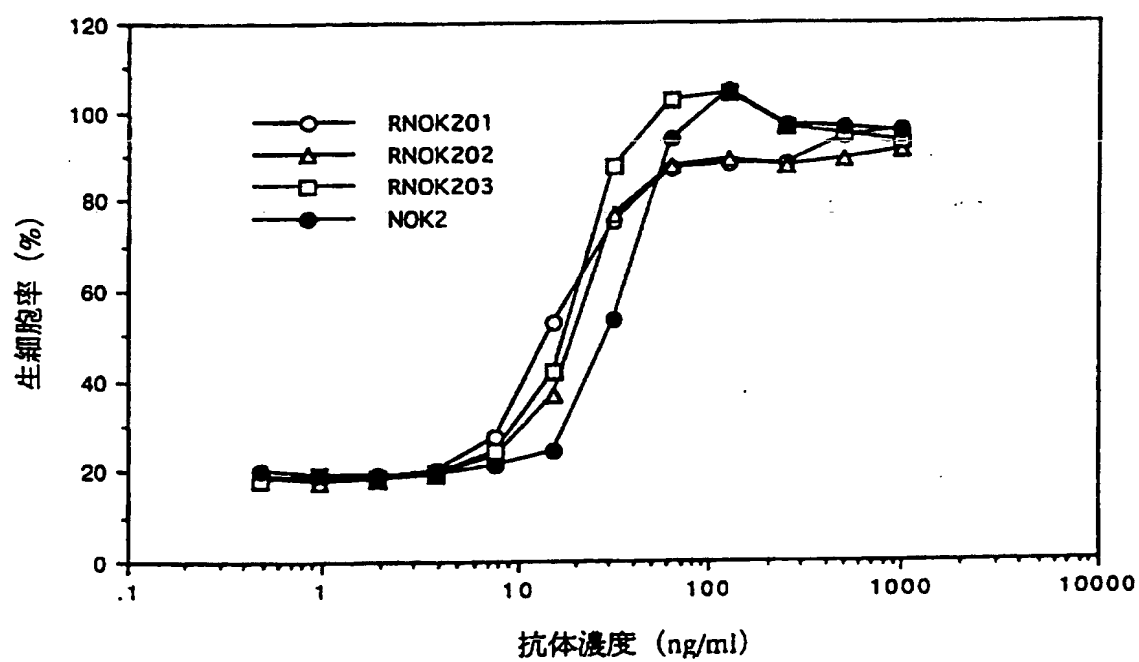


图 16

transmembrane

EcoNI

100

GGA TTG GGC CTG GGG ATG TTT CAG CTC TTC CAC CTA CAG AAG GAG CTG
Gly Leu Gly Leu Gly Met Phe Gln Leu Phe His Leu Gln Lys Glu Leu>

120

GCA GAA CTC CGA GAG TCT ACC AGC CAG ATG CAC ACA GCA TCA TCT TTG
Ala Glu Leu Arg Glu Ser Thr Ser Gln Met His Thr Ala Ser Ser Leu>

130

GAG AAG CAA ATA GGC CAC CCC AGT CCA CCC CCT GAA AAA AAG GAG CTG
Glu Lys Gln Ile Gly His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu>

140

AGG AAA GTG GCC CAT TTA ACA GGC AAG TCC AAC TCA AGG TCC ATG CCT
Arg Lys Val Ala His Leu Thr Gly Lys Ser Asn Ser Arg Ser Met Pro>

150

CTG GAA TGG GAA GAC ACC TAT GGA ATT GTC CTG CTT TCT GGA GTG AAG
Leu Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys>

170

TAT AAG AAG GGT GGC CTT GTG ATC AAT GAA ACT GGG CTG TAC TTT GTA
Tyr Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val>

180

TAT TCC AAA GTA TAC TTC CGG GGT CAA TCT TGC AAC AAC CTG CCC CTG
Tyr Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Leu Pro Leu>

190

AGC CAC AAG GTC TAC ATG AGG AAC TCT AAG TAT CCC CAG GAT CTG GTG
Ser His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val>

210

ATG ATG GAG GGG AAG ATG ATG AGC TAC TGC ACT ACT GGG CAG ATG TGG
Met Met Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp>

220

GCC AGC AGC TAC CTG GGG GCA GTG TTC AAT CTT ACC AGT GCT GAT
Ala Arg Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp>

230

CAT TTA TAT GTC AAC GTA TCT GAG CTC TCT CTG GTC AAT TTT GAG GAA
His Leu Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu>

250

TCT CAG ACG TTT TTC GGC TTA TAT AAG CTC TAA GAGAAGCACTTTCGGAT
Ser Gln Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu ***>

図 17

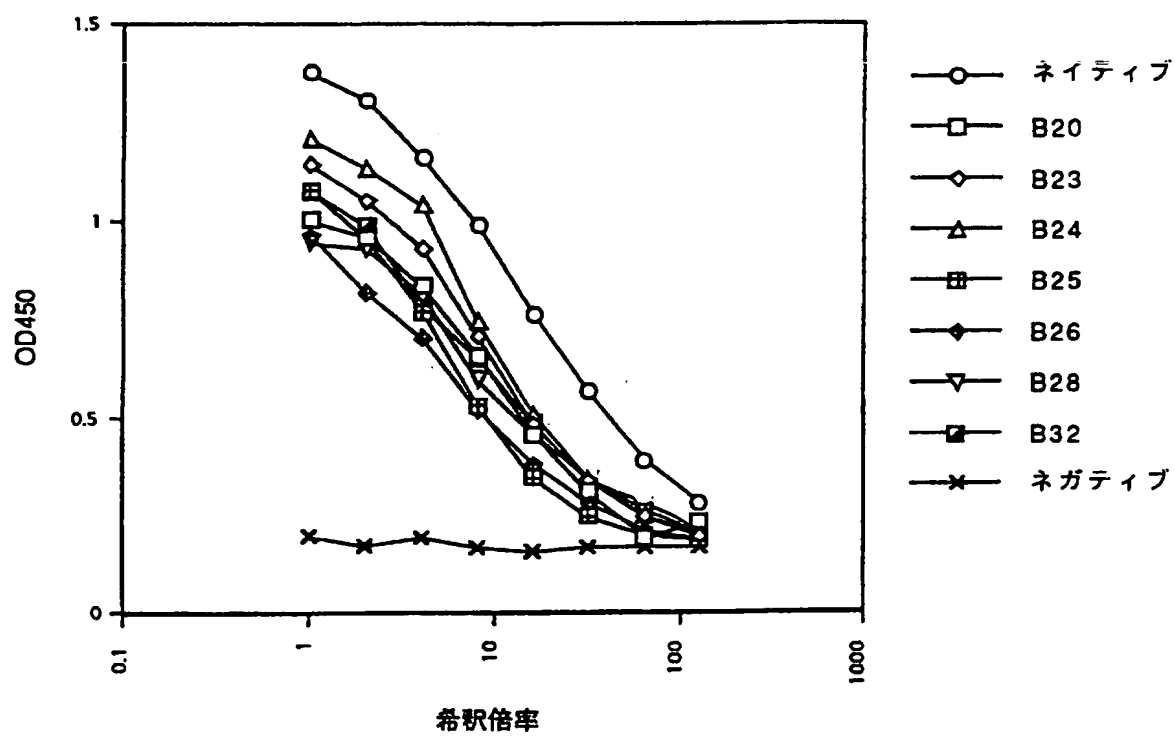


図 18

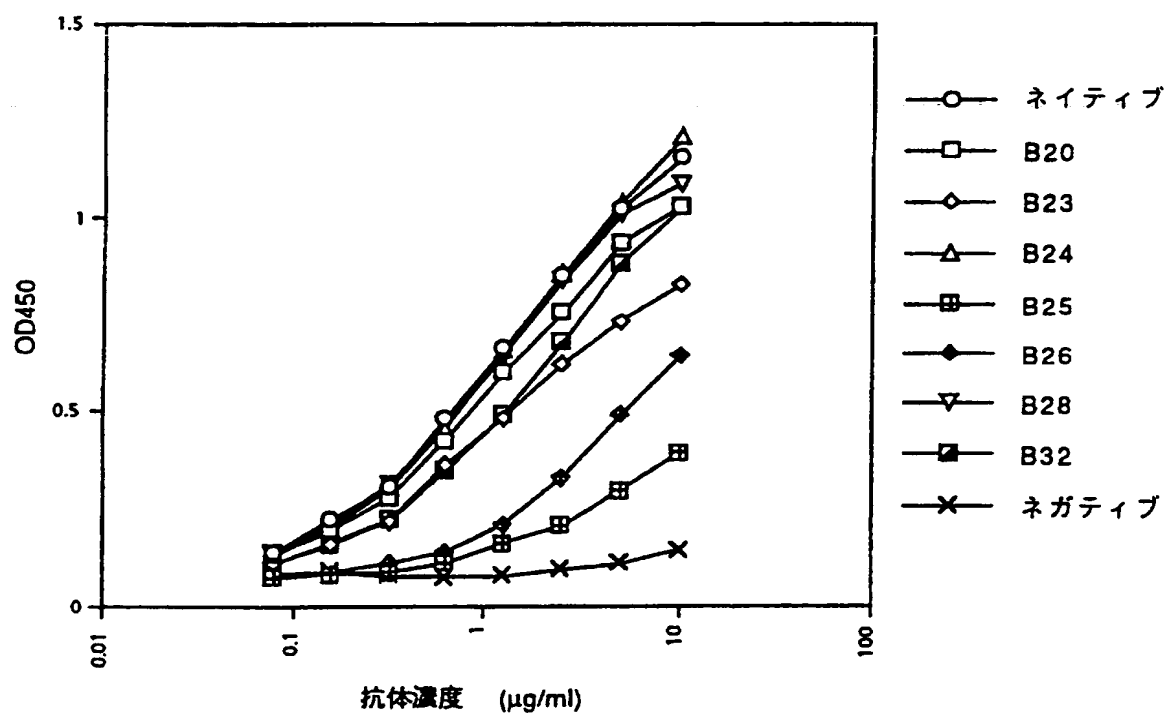


図 19

変異73/酸	NOK1	NOK2	NOK3	RNOK201	RNOK202	RNOK203
B1	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B2	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B3	0.876	0.000	0.590	0.254	0.208	0.204
B4	0.147	0.035	0.000	0.116	0.194	0.097
B5	>1.000	>1.000	0.000	0.999	>1.000	>1.000
B6	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
B7	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B8	0.000	>1.000	0.000	>1.000	>1.000	>1.000
B9	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B10	0.107	0.174	0.000	0.157	0.069	0.100
B11	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B12	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B13	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
B14	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B15	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
B16	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B17	0.652	0.781	0.350	0.704	0.772	0.697
B18	>1.000	>1.000	0.802	>1.000	>1.000	>1.000
B19	0.793	>1.000	0.604	>1.000	0.816	>1.000
B20	0.758	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
B21	0.638	0.809	0.585	0.838	0.748	0.885
B22	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000

図 20

変異7ミ/酸	NOK1	NOK2	NOK3	RNOK201	RNOK202	RNOK203
B23	0.379	0.613	0.602	0.673	0.721	0.558
B24	0.713	0.968	>1.000	0.903	0.923	0.768
B25	0.028	0.085	0.000	0.082	0.121	0.068
B26	0.145	0.218	0.266	0.213	0.312	0.175
B27	0.439	0.508	0.311	0.524	0.455	0.411
B28	0.817	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	0.842
B29	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B30	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B31	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
B32	0.406	0.686	0.885	0.924	>1.000	0.589
B33	0.250	0.861	0.083	0.402	0.335	0.290
B34	>1.000	>1.000	0.576	>1.000	0.882	0.721
B35	0.964	0.370	0.000	0.138	0.132	0.128
B36	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B37	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B38	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B39	0.851	>1.000	0.606	0.928	0.865	0.708
B40	0.800	0.862	0.723	0.888	0.812	0.823
B41	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B42	0.247	0.445	0.091	0.539	0.388	0.379
B43	0.840	0.000	0.080	0.000	0.000	0.000
B44	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
B45	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D

21/34

2 1

FAS-L (Nagata) 103:OLFHLQKELARESTOMHTASSLEKQIGHPSPPPEKKELRKVAHLTGKSNRSRSMPLW 162
 FAS-L (Model) 1: RKVAHLTGKSNRSRSMPLW 19
 1TNF 6: RTPSDKPVAVHVVANPOAEG-QLQW 28
 1TNR_a 28: KPAAHLIGDPSKON-SLLW 45

FAS-L (Nagata) 163:EDTYGIVLL-SGVKYKGGGLVINETGLYFVYSKVYFRGOS---CNN-LPLSHKVYMRNSKY 218
 FAS-L (Model) 20:EDTYGIVLL-SGVKYKGGGLVINETGLYFVYSKVYFRGOS---CNN-LPLSHKVYMRNSKY 75
 1TNF 29:LNRRANALLANGVELRDNLVWPSEGLYLYISQVLFKGOG---CPSTHVLLTHTISRIAVSY 87
 1TNR_a 46:RANTDRAFLQDGFSLNNNSLLVPTSGIYFVYSQWVFSKGAYSPKATSSPLYLAHEVOLFFSSQY 108

FAS-L (Nagata) 219:PODLVMMEGKMMSYCTTGO---MMARSSYLGAVFNLTSADHLYYNNVSELSLVNFEES- 272
 FAS-L (Model) 76:PODLVMMEGKMMSYCTTGO---MMARSSYLGAVFNLTSADHLYYNNVSELSLVNFEES- 129
 1TNF 88:QTKVNLLSAIIK-SPCQRETPEGAEPWYEPYLGGVFOLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESG 148
 1TNR_a 109:PFHVPLLSSQIMVYPGLOE---PWLHSMYHGAAAFQITGGDQLSTHTDGIPLHLVSPS- 162

FAS-L (Nagata) 273:QTFFFGLYKL 281
 FAS-L (Model) 130:QTFFFGLYKL 138
 1TNF 149:QVYFGIIAL 157
 1TNR_a 163:TVFFGAFAL 171

図 2 2

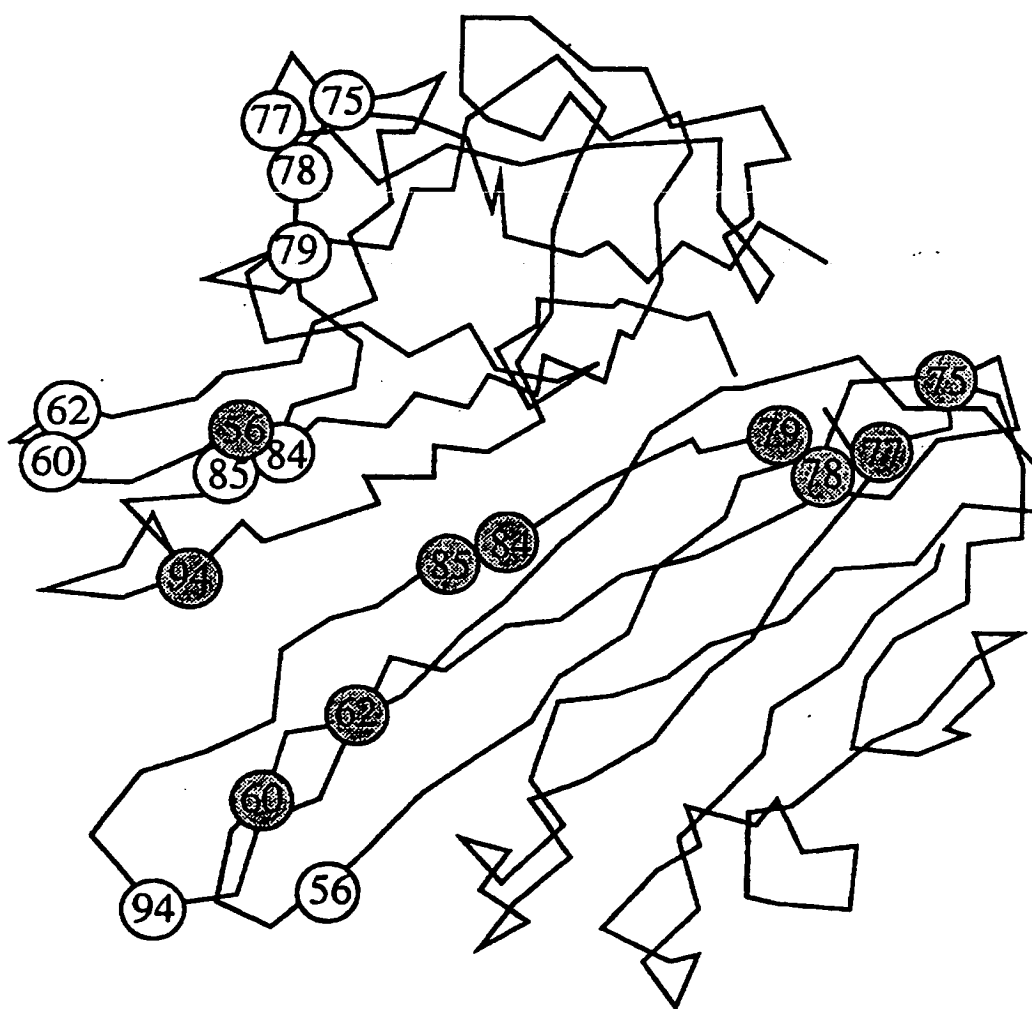


図 2 3

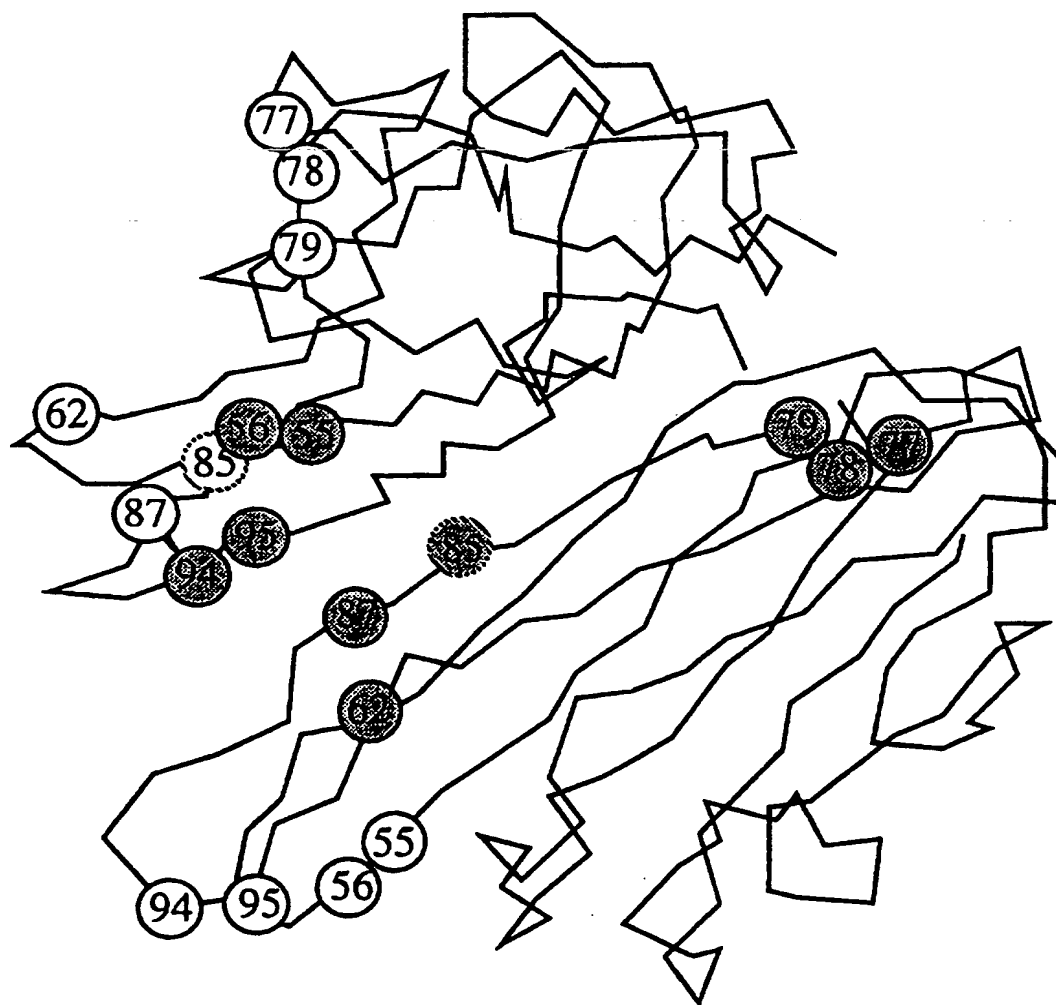


図 2 4

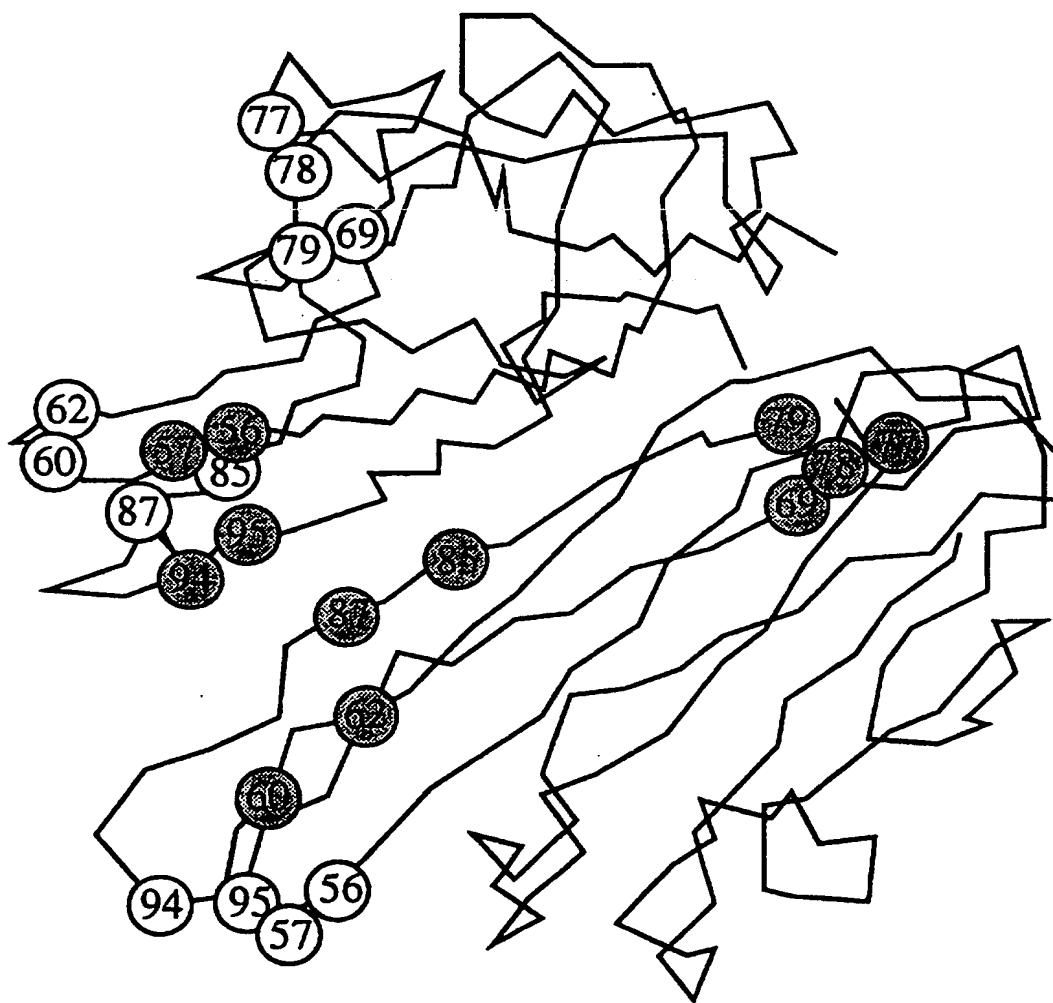


図 2 5

NOK2H 10 20 30 40 50 60
OVHLOQSGAE LVRPGTSVKM SCKAAGYTFT NYWIGWVKOR PGHGLEWIGY LYPGGLYTNY
1FOR_H OGOLOQSGAE LVRPGSSVKI SCKASGYAFS SFWNWVKOR PGOGLEWIGQ IYPGGGDNKY

70 80 90 100 110 120
NEKFKGKATL TADTSSSTAY MOLSSLTSED SAIYYCARYR DYDYAMDYWG OGTSVTVSSA
NOK2H
1FOR_H NGKFKGKATL TADKSSTTAY MOLYSLTSED SAVYFCARSG NYPYAMDYWG OGTSVTVSSA

130 140 150 160 170 180
KTTAPSVYPL APVCGGTTGS SVTLGCLVKG YFPEPVTLTW NSGSLSSGVH TFPVAVLOSGL
NOK2H
1FOR_H KTTAPSVYPL APVCGGTTGS SVTLGCLVKG YFPEPVTLTW NSGSLSSGVH TFPVAVLOSGL

190 200 210
YTLSSSVTVT SSTWPSQTIT CNVAHPASST KVDKKIEPR
NOK2H
1FOR_H YTLSSSVTVT SSTWPSQTIT CNVAHPASST KVDKKIEPR

26/34

26

10 20 30 40 50 60
 NOK2L DVLTTOTPLS LPVNI GDOAS ISCKSTKSLL NSDGFTYLGW CLKPGQSPQ LLIIYLVSNRF
 1TET_L DVLMTOTPLS LPVSL GDOAS ISCKSSQSIV HSSGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIIYKVSNNRF

70 80 90 100 110 120
 NOK2L SGVPDRFSGS GSGTDFTLK I SRVEAEDLGV YYCFOSNYLP LTFGSGTKLE IKRADAAPT
 1TET_L SGVPDRFSGS GSGTDFTLK I SRVEAEDLGV YYCFGSHIP FTFGSGTKLE IKRADAAPT

130 140 150 160 170 180
 NOK2L SIFPPSSEQL TSGGASWCF LNNFYPKDIN VKWKIDGSER QNGVLNSWTD ODSKSDSTYSM
 1TET_L SIFPPSSEQL TSGGASWCF LNNFYPKDIN VKWKIDGSER QNGVLNSWTD ODSKSDSTYSM

190 200 210
 NOK2L SSTLTCLKDE YEMHNSYTCE ATHKTSTSP I VKSFNR
 1TET_L SSTLTCLKDE YEMHNSYTCE ATHKTSTSP I VKSFNR

図 27

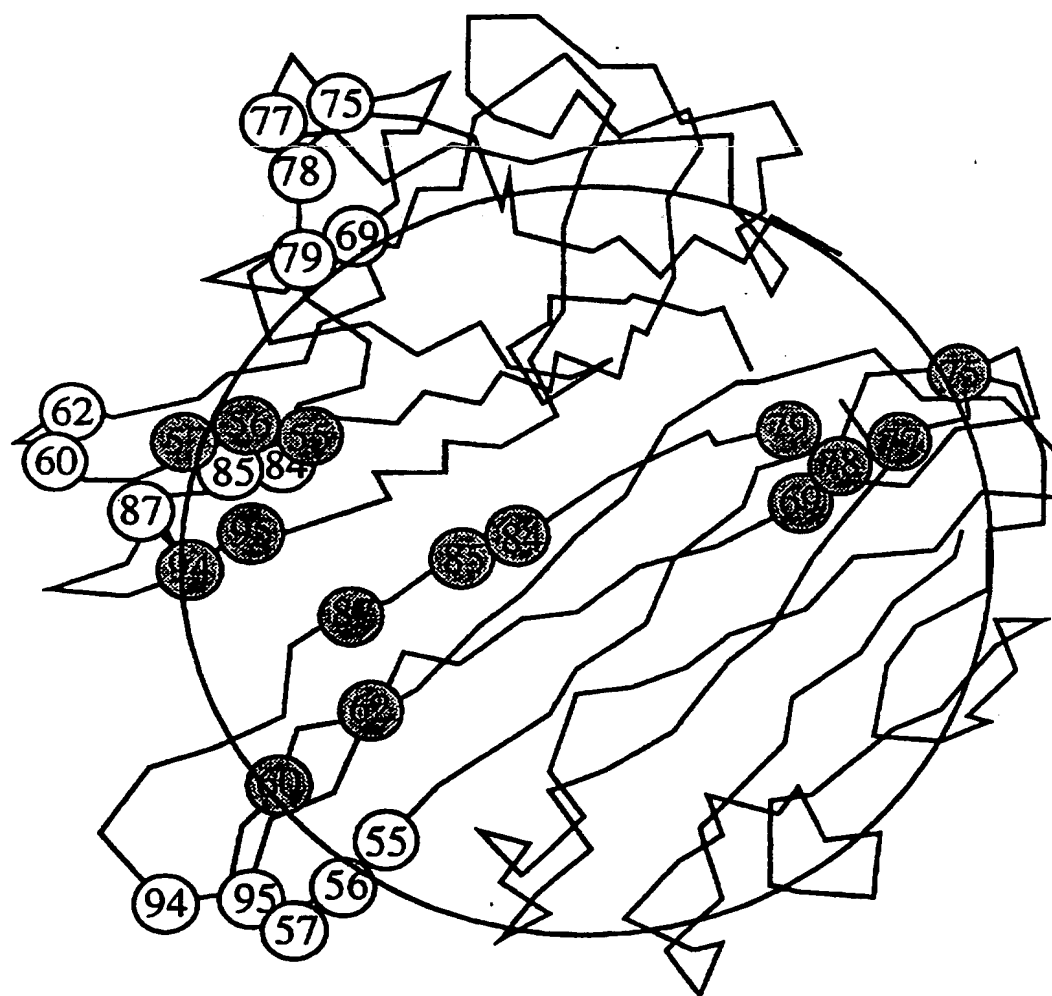


図 28

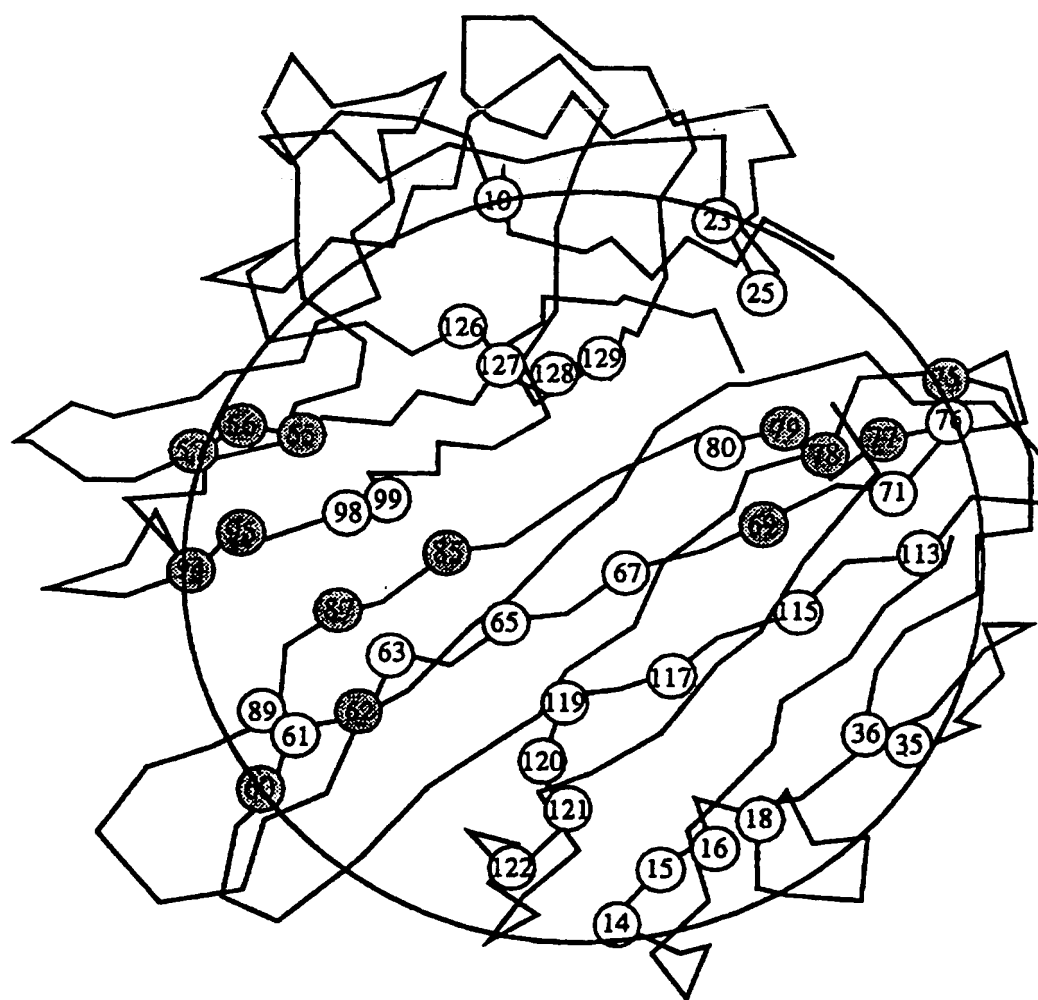


図 29

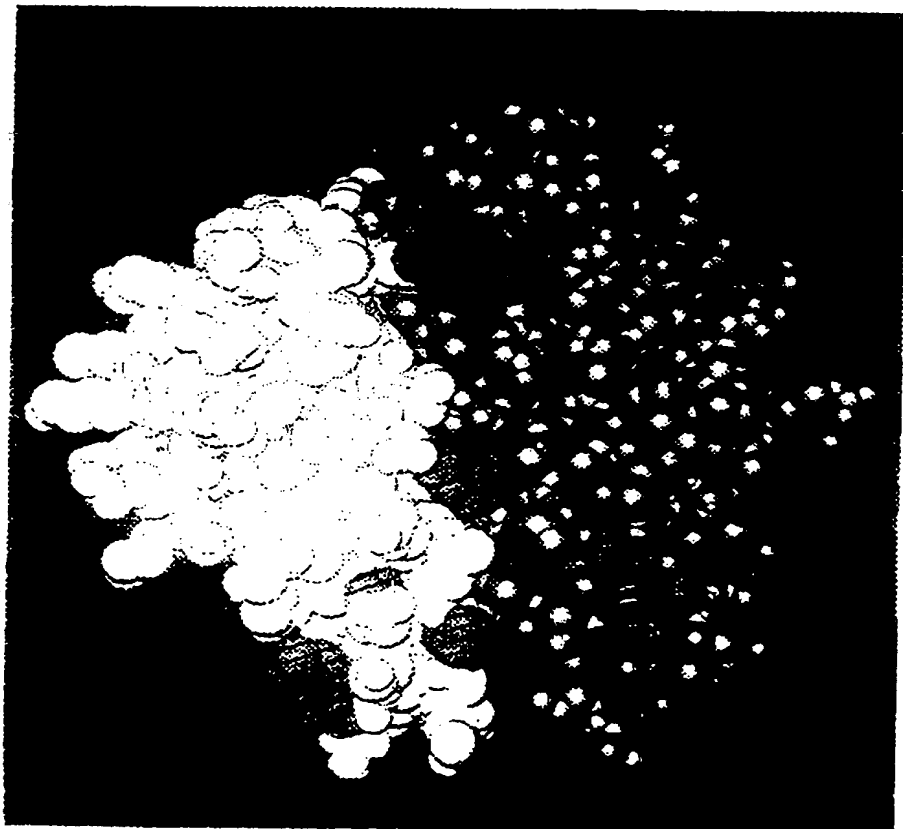


図 30

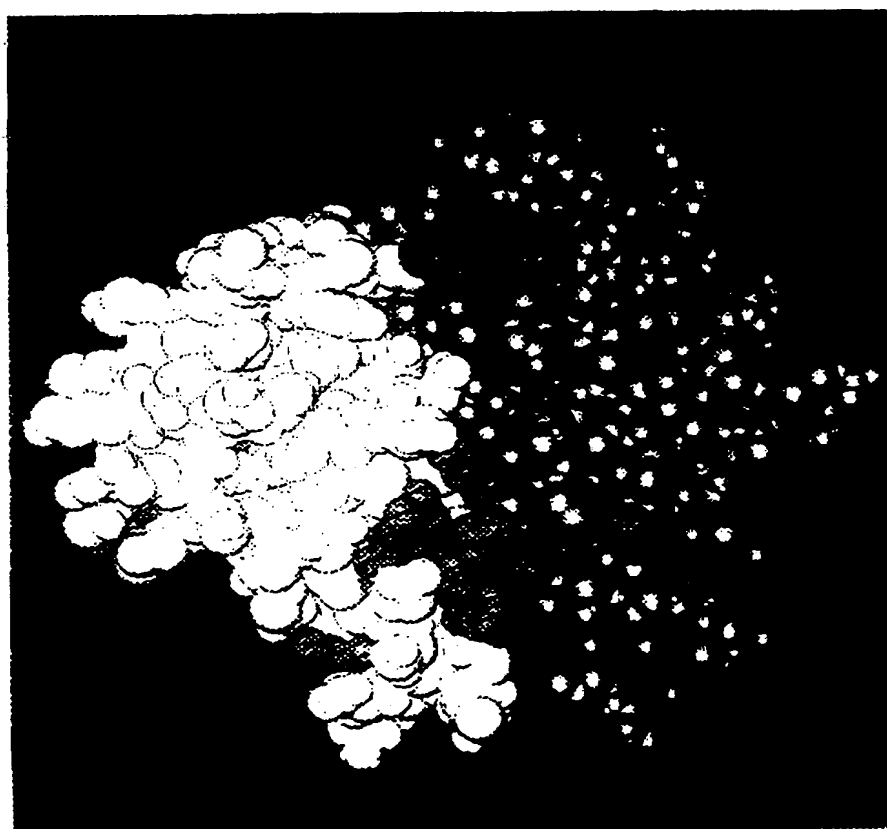


図 3 1

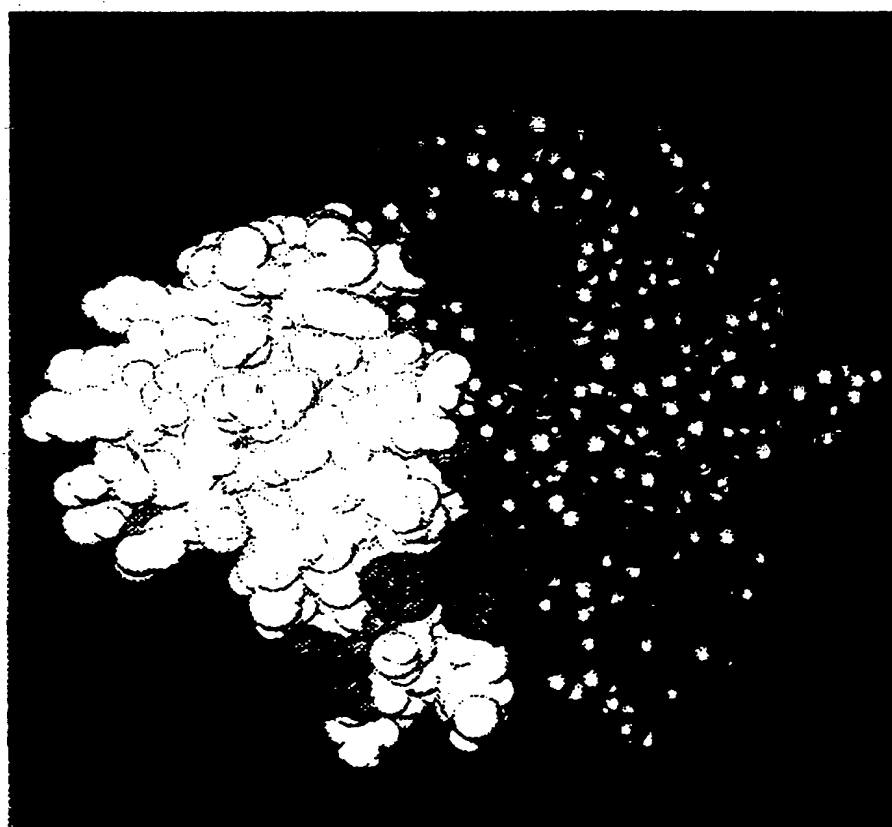


図 3 2

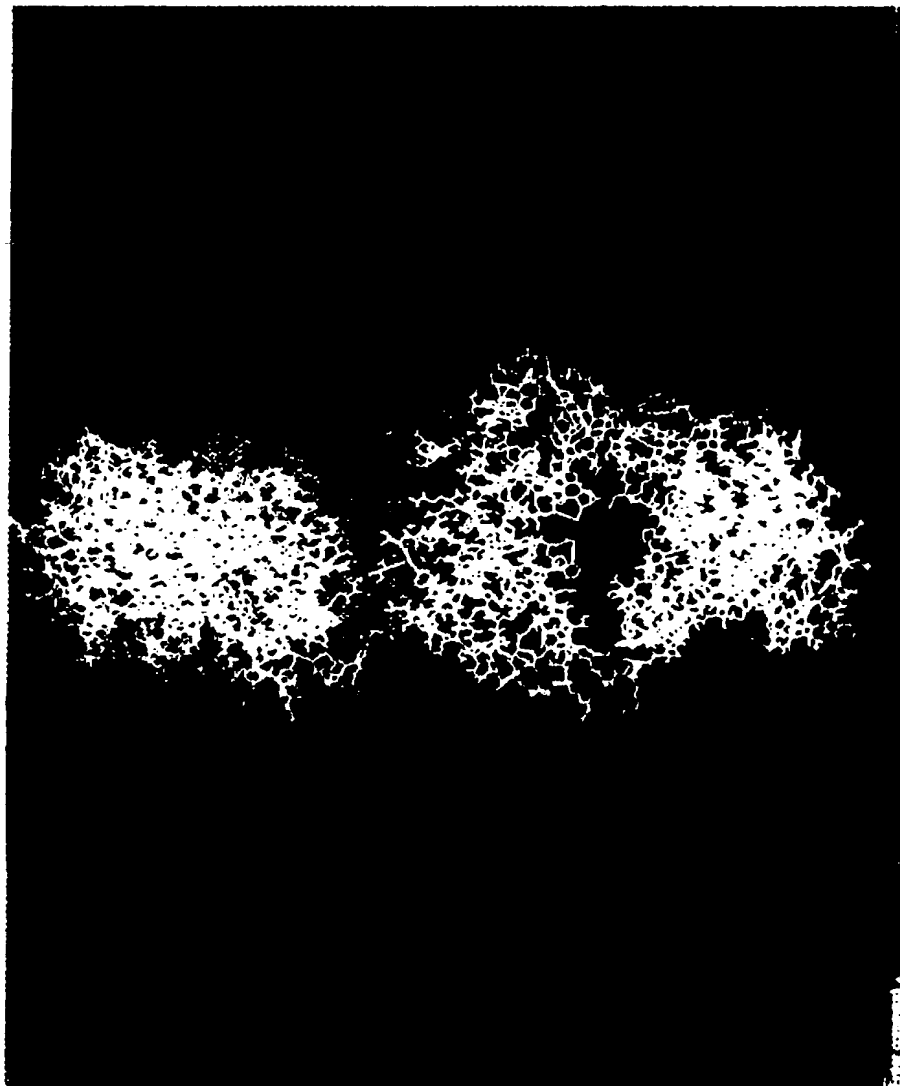


図 3 3

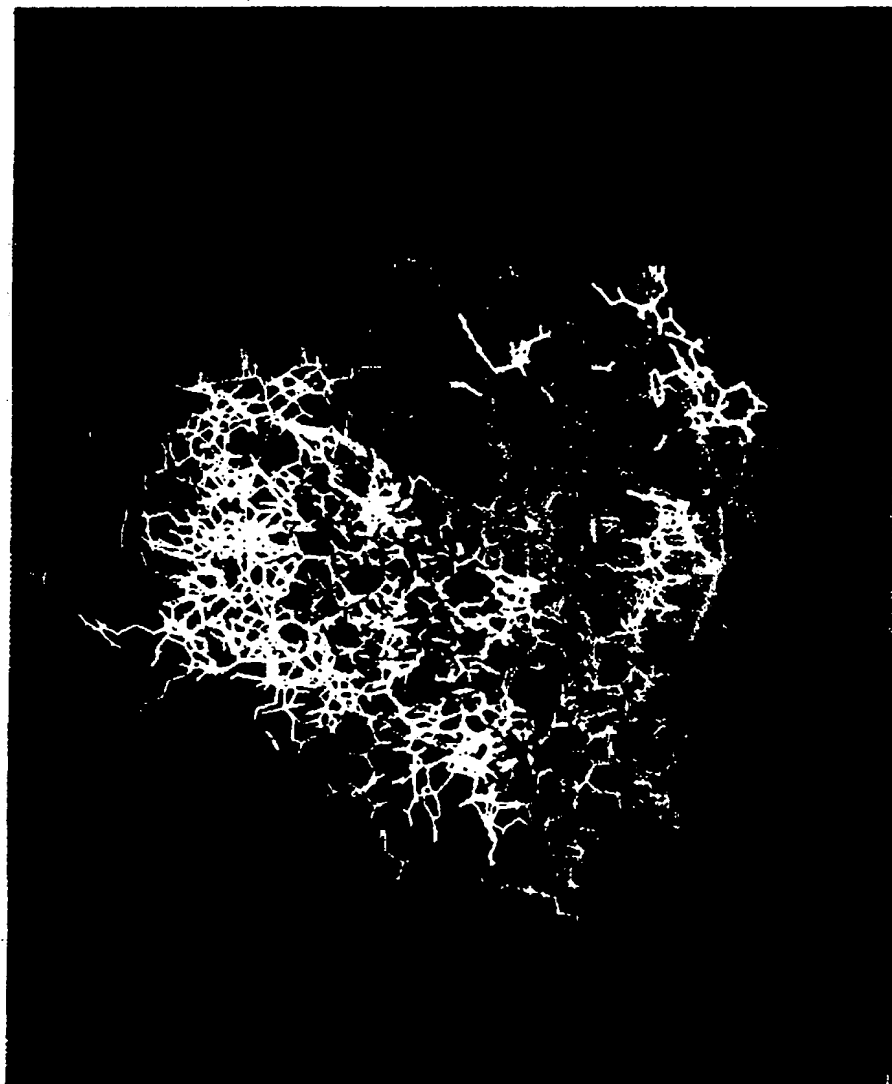
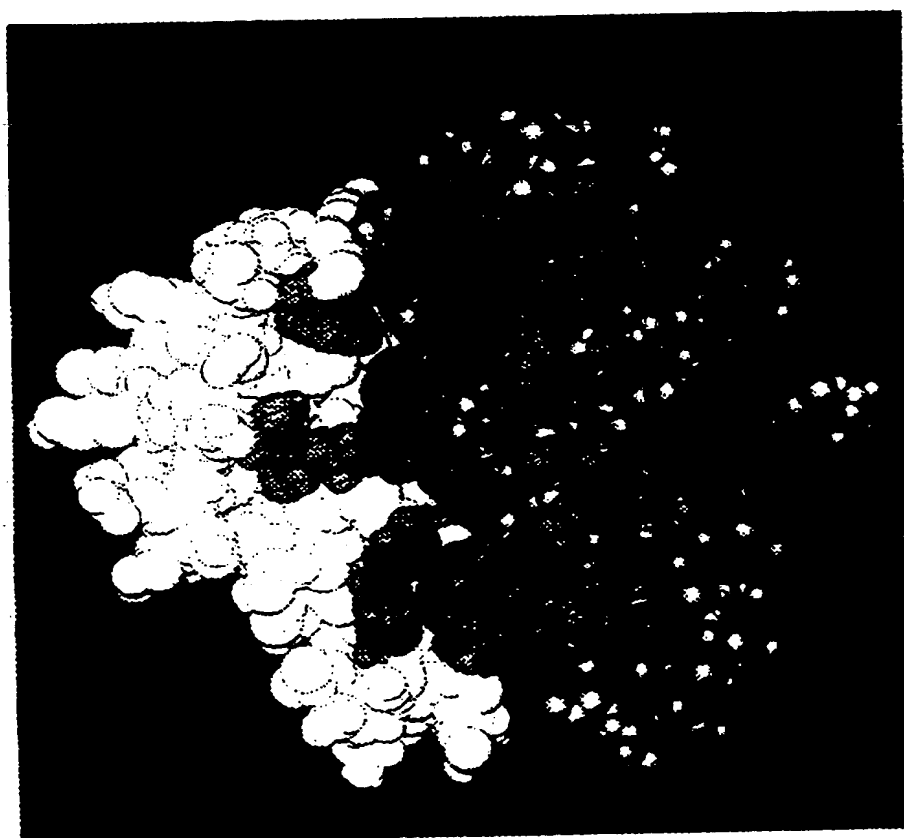


図 3 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02983

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C12N15/13, C07K14/47, 16/18, C12P21/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C12N15/12-61, C07K14/47, 16/18, C12P21/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Medline, Biosis Previews, GenBank

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	J. Exp. Med., Vol. 182, (1995), Kayagaki N. et al. "Metalloproteinase-mediated Release of Human Fas Ligand" p. 1777-1783	21 - 25 1 - 20
X Y	The Japanese Journal Clinical Medicine, Vol. 54, (1996), Hiroshi Asahara et al. "Fas in Rheumatoid Arthritis Synovial Tissues/ Examination on the Manifestation of Fas Ligand System (in Japanese)", Pages 1960 to 1964, particularly page 1962, right column, 8th line to 6th line from the bottom	21 - 25 1 - 20
Y	JP, 62-296890, A (Gregory Poel Winter), December 24, 1987 (24. 12. 87) & EP, 239400, A2	1 - 12
Y	Int. Immunol., Vol. 6, Takahashi T. et al. "Human Fas ligand: gene structure, chromosomal location and species specificity" p. 1567-1574	13 - 20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 30, 1997 (30. 09. 97)

Date of mailing of the international search report

October 14, 1997 (14. 10. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02983

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Molecular Immunology, Vol. 32, Peitsch M.C. et al. "Comparative Molecular Modelling of the Fas-Ligand and Other Members of the TNF Family" p. 761-772	13 - 20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C12N15/13, C07K14/47, 16/18, C12P21/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C12N15/12-61, C07K14/47, 16/18, C12P21/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

Medline, Biosis Previews, GenBank

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J. Exp. Med., 第182巻, (1995), Kayagaki N. et al「Metalloproteinase-mediated Release of Human Fas Ligand」p. 1777-1783	21-25
Y	日本臨牀, 第54巻, (1996), 浅原弘嗣 et al「慢性関節リウマチ滑膜組織における Fas /Fas ligand systemの発現の検討」第1960-1964頁特に第1962頁右欄下から第8-6行	1-20
X		21-25
Y		1-20
Y	JP, 62-296890, A(ケレクリン ホール ウィンター)24.12月. 1987(24.12.87)&EP, 239400, A2	1-12
Y	Int. Immunol., 第6巻, Takahashi T. et al「Human Fas ligand: gene structure, chromosomal location and species specificity」p. 1567-1574	13-20
Y	Molecular Immunology, 第32巻, Peitsch M. C. et al「COMPARATIVE MOLECULAR MODELLING OF THE Fas-LIGAND AND OTHER MEMBERS OF THE TNF FAMILY」p. 761-772	13-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.09.97

国際調査報告の発送日

14.10.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

4B

7823

平田和男

電話番号 03-3581-1101 内線 3448